



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CONCENTRADO DE FIBRINO GÉNIO HUMANO NO CONTROLO DA HEMORRAGIA PERI-OPERATÓRIA NO ADULTO

Trabalho submetido por
Silvia Rodrigues Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CONCENTRADO DE FIBRINOGENIO HUMANO NO CONTROLO DA HEMORRAGIA PERI-OPERATÓRIA NO ADULTO

Trabalho submetido por
Sílvia Rodrigues Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Teresa Maria da Silva do Nascimento

e coorientado por
Dr. António Paulo Nascimento Melo Gouveia

Novembro de 2017

Aos meus pais,
Pelo apoio, exemplo de vida e suporte às minhas ambições.
A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desta
monografia, um muito obrigado!

Sílvia Rodrigues Santos

Agradecimentos

Este trabalho é mais uma das etapas importantes que tenho na minha formação académica e profissional. Desta forma, gostaria de exprimir algumas palavras de gratidão a todos aqueles que contribuíram para a sua realização.

Começo por dar uma palavra de reconhecimento e agradecimento à Mestre Teresa Maria da Silva do Nascimento, que me orientou neste trabalho, assim como ao Diretor dos Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa (IPO), o Dr. António Paulo Melo Gouveia (co-orientador deste trabalho).

Um agradecimento especial à Dra. Elza Antunes e às minhas colegas do IPO de Lisboa, por toda a disponibilidade e ajuda prestada.

Resumo

O concentrado de fibrinogénio humano (CFH) é um medicamento derivado do plasma humano com um forte carácter de urgência, na medida em que ajuda a controlar hemorragias com perda de sangue significativa e pode reduzir os requisitos para transfusões de sangue alogénico. O CFH pode ser usado para tratamento profilático na prevenção de episódios hemorrágicos, assim como para tratamento hemostático de 1ª linha em vários contextos clínicos, incluindo cirurgia e trauma.

O fibrinogénio é o primeiro fator de coagulação a diminuir para um nível crítico ($< 1,0$ g/L) após uma grande perda sanguínea, podendo resultar em episódios hemorrágicos de severidade variável. As concentrações baixas de fibrinogénio estão associadas a um risco aumentado de hemorragia, e há evidências de que a reposição com fibrinogénio pode restaurar a coagulação e reduzir a hemorragia. As deficiências adquiridas de fibrinogénio são mais comuns do que as deficiências congénitas de fibrinogénio. As diretrizes atuais sobre o controlo de hemorragias peri-operatórias ou de hemorragias em contexto de trauma, recomendam a reposição de fibrinogénio quando os níveis diminuem para valores inferiores a 1,5-2,0 g/L.

Tradicionalmente, a reposição de fibrinogénio concentrava-se em administrações de plasma fresco congelado (PFC) ou crioprecipitado (CP). As vantagens do CFH são, essencialmente, conferir uma maior segurança (inativação /redução viral rigorosa), maior rapidez na preparação e redução do risco de sobrecarga de fluidos (Hsu, Haas, & Cushing, 2016). Os dados de vigilância pós-comercialização baseados no uso clínico internacional de CFH ao longo de 27 anos forneceram evidências do registo confiável de eficácia e segurança do produto.

Palavras-chave

Concentrado de Fibrinogénio; Coagulação Sanguínea; Hemorragia e Cirurgia

Abstract

Human fibrinogen concentrate (CFH) is a medicinal product derived from human plasma with a high urgency, in that it helps to control bleeding with significant blood loss and may reduce the requirements for allogeneic blood transfusions. CFH can be used for prophylactic treatment in the prevention of bleeding episodes, as well as for first-line hemostatic treatment in various clinical settings, including surgery and trauma.

Fibrinogen is the first coagulation factor to decrease to a critical level (< 1.0 g/L) following a large blood loss, which can result in bleeding episodes of varying severity. Low fibrinogen concentrations are associated with an increased risk of bleeding, and there is evidence that fibrinogen replacement can restore clotting and reduce bleeding. Acquired deficiencies of fibrinogen are more common than congenital fibrinogen deficiencies. Current guidelines for the management of perioperative haemorrhages or bleeding in the context of trauma recommend the replacement of fibrinogen when levels decrease to below 1.5-2.0 g/L.

Traditionally, fibrinogen replacement was concentrated in administrations of fresh frozen plasma (PFC) or cryoprecipitate (CP). The advantages of CFH are essentially greater safety (strict viral inactivation/reduction), faster preparation and reduced risk of fluid overload. Postmarketing surveillance data based on international clinical use of fibrinogen concentrate over 27 years has provided evidence of the product's reliable record of efficacy and safety.

Keywords

Fibrinogen Concentrate; Blood Coagulation; Haemorrhage and Surgery

Índice Geral

1. Introdução	11
2. Desenvolvimento	13
2.1. Sistema Hemostático	13
2.1.1. Resposta Vascular	13
2.1.2. Hemostase Primária	13
2.1.3. Hemostase Secundária	14
2.1.3.1. Via Intrínseca	15
2.1.3.2. Via Extrínseca	16
2.1.3.3. Via Comum	16
2.1.4. Sistema de Regulação da Coagulação	18
2.1.5. Sistema Fibrinolítico	19
2.2. Alterações na Função Hemostática	20
2.2.1. Doenças Hemorrágicas	20
2.2.1.1. Doenças Hemorrágicas Hereditárias	20
2.2.1.2. Doenças Hemorrágicas Adquiridas	21
2.2.2. Estados Trombóticos	23
2.3. Avaliação Laboratorial da Função Hemostática	24
2.3.1. Avaliação da Função Plaquetária	24
2.3.1.1. Contagem de Plaquetas	24
2.3.1.2. Tempo de Hemorragia (TH)	24
2.3.2. Avaliação do Sistema de Coagulação Plasmática	25
2.3.3. Avaliação dos Mecanismos Reguladores da Coagulação	27
2.3.4. Avaliação do Sistema Fibrinolítico	28
2.4. Avaliação Peri-Operatória da Função Hemostática	29
2.4.1. Avaliação Pré-Operatória	29
2.4.2. Avaliação Intra-Operatória	31
2.4.3. Avaliação Pós-Operatória	33
2.5. Abordagem Terapêutica de Hemorragias	35

2.6. O Fibrinogénio e a Oncologia.....	40
2.7. Fibrinogénio no Controlo das Fases Agudas do Trauma.....	41
2.8. Haemocomplettan [®] P.....	44
2.8.1. Papel do Fibrinogénio na Manutenção da Hemostase Normal.....	44
2.8.2. Concentrações Fisiológicas de Fibrinogénio	45
2.8.3. Concentrações Fisiopatológicas de Fibrinogénio	46
2.8.4. Estudos Pré-Clínicos com Haemocomplettan [®] P.....	48
2.8.4.1. Estudos <i>In Vitro</i> com Haemocomplettan [®] P.....	48
2.8.4.2. Estudos de Farmacodinâmica	49
2.8.4.3. Estudos de Toxicidade	49
2.8.5. Estudos Clínicos de Farmacocinética com Haemocomplettan [®] P.....	49
2.8.5.1. Estudos de Farmacocinética com Haemocomplettan [®] P	49
2.8.5.2. Ensaios Controlados Aleatórios com Haemocomplettan [®] P	50
2.8.6. Segurança e Considerações relativas a PFC, CP e Haemocomplettan [®] P	52
2.8.7. Efeitos Adversos	54
2.8.8 Farmacovigilância Pós-Comercialização de Haemocomplettan [®] P.....	54
2.9. Haemocomplettan [®] P na Deficiência Adquirida de Fibrinogénio	55
2.9.1. Eficácia do CFH na Deficiência de Adquirida de Fibrinogénio.....	55
2.9.1.1 Eficácia do CFH na Cirurgia Cardiovascular	55
2.9.1.2. Eficácia do CFH no Trauma	57
2.9.1.3. Eficácia do CFH no Transplante de Fígado.....	58
2.9.1.4. Eficácia do CFH na Hemorragia Pós-Parto (HPP)	58
2.9.2. Segurança do CFH na Deficiência Adquirida de Fibrinogénio	59
2.9.3. Prática Clínica - Doses e Administração do Haemocomplettan [®] P	60
3. Conclusões.....	61
4. Referências Bibliográficas.....	65

Índice de Figuras

Figura 1 – Adesão e agregação plaquetária	14
Figura 2 – Visão Clássica da Cascata da Coagulação	15
Figura 3 – Representação das fases de iniciação, amplificação e propagação do modelo da coagulação baseado em superfícies celulares	17
Figura 4 – Sistema Fibrinolítico	19

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Sistema de Classificação das Hemorragias do <i>American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support</i> (ATLS)	35
--	----

Lista de Abreviaturas

ADN - Ácido Desoxirribonucleico
ADP – Adenosina Difosfato
AMPc - Adenosina Monofosfato Cíclico
ATP - Adenosina Trifosfato
ATLS - *American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support*
MA de FF – Amplitude Máxima do Ensaio Funcional de Fibrinogénio
ANG – angiotensiva
AT III – Antitrombina III
APTEM – *Aprotinin-Based Test* (ROTEM®)
ABC - *Assessment of Blood Consumption*
tPA - Ativador do Plasminogénio Tecidular
bpm – Batimentos por Minuto
COX-1 - Cicloxigenase 1
HMWK - Cininogénio de Alto Peso Molecular
CEC - Circulação Extracorpórea
CPB - Cirurgia Cardiopulmonar de Bypass
CRM - Cirurgia de Revascularização do Mio cárdio
TAA - Cirurgia de Substituição Aórtica Torácico-Abdominal.
CID – Coagulação Intravascular Disseminada
CIT - Coagulopatia Induzida por Trauma
CCP – Concentrado de Complexo Protrombínico
CFH - Concentrado de Fibrinogénio Humano
CGV - Concentrado de Glóbulos Vermelhos
CE - Concentrado Eritrocitário
CPP – Concentrado *Pool* de Plaquetas
CP - Crioprecipitado
C4b-BP - *C4b-Binding Protein*
DGS – Direção Geral de Saúde

CRYOSTAT – *Early Cryoprecipitate for Major Haemorrhage in Trauma Trial*

ECG - Eletrocardiograma

RCT - Ensaio Controlado Aleatório

FF - Ensaio Funcional de Fibrinogénio

ESA - *European Society of Anesthesiology*

EXTEM – *Extrinsic Activation Test* (ROTEM®)

FT – Fator Tecidual

FvW - Fator de Von Willebrand

FVIIaR – Fator VII Ativado Recombinante

FEISTY – *Fibrinogen Early In Severe Trauma Study*

FiiRST- *Fibrinogen in the Initial Resuscitation of Severe Trauma*

Fp – Fibrinopeptídeo

FIBTEM – *Fibrin-Based Test* (ROTEM®)

MCF - Firmeza Máxima do Coágulo

Pho – Fosfolípidos

HMW - Frações de Alto Peso Molecular

LMW – Frações de Baixo Peso Molecular

GPIIb/IIIa – Glicoproteínas IIb/IIa

GV – Glóbulos Vermelhos

g/L – Grama por Litro

Hb – Hemoglobina

HPP – Hemorragia Pós-Parto

HES - Hidroxietilamido

ISI – Índice de Sensibilidade Internacional (ISI - International Sensitivity Index)

INR - International Normalized Ratio (RNI - Razão Normalizada Internacional)

IC - Intervalo de Confiança

IQR - Intervalo Interquartil

INTEM – *Intrinsic Activation Test* (ROTEM®)

Ca²⁺ - Iões de Cálcio

kDa – kiloDalton

LEC – Líquido extracelular

mg/dl – Miligrama por Decilitro

mg/kg – Miligrama por kilograma

mmHg - Milímetro de Mercúrio

N/S - Não Especificado

NCCLS - National Committee for Clinical Laboratory Standards

AV-AA - Operação da Válvula Aórtica e Substituição da Aorta Ascendente

OMS - Organização Mundial da Saúde

O₂ - Oxigénio

DAMPs - Padrões Moleculares Associados a Lesões

BW - Peso Corporal

PFC - Plasma Fresco Congelado

FIB-PPH - *Pre-Emptive Treatment with Fibrinogen Concentrate for Postpartum Haemorrhage*

PDF – Produto de Degradação da Fibrina

PGI₂ – Prostaciclina ou prostanglandina I₂

PC – Proteína C

PCA – Proteína C Ativada

PS – Proteína S

ZPI - Proteína Z – Relacionada ao Inibidor de Protease

MHP - Protocolos de Hemorragia Major

REPLACE - *Randomized Evaluation of Fibrinogen vs Placebo in Complex Cardiovascular Surgery*

RADs - Reações Adversas de Fármacos

PAR 1- Receptor 1 ativado da protease (*protease-activated receptor*)

PAR 4 – Receptor 4 ativado da protease (*protease-activated receptor*)

P2Y₁- Receptor 2 de ADP (adenosina difosfato)

P2Y₂ - Receptor 2 de ADP (adenosina difosfato)

RIV - Recuperação Incremental in Vivo

RETIC - *Reversal of trauma-induced coagulopathy*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SDRA - Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

SNS – Sistema Nervoso Central

TFC - Tempo de Formação de Coágulo

H – Tempo de Hemorragia

SPIT -Teste de Inibição Específica da Plasmina

IPIT – Teste de Inibição Imediata da Plasmina

POC – Teste de Diagnóstico Médico “*Point-of-Care*” (no momento e perto do local do doente)

TP – Tempo de Protrombina

P&P – Tempo de Pro-Trombina e Pró-Convertina

TT – Tempo de Trombina

PTT - Tempo de Tromboplastina Parcial

aPTT - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

VHA - Teste Hemostático de Viscoelasticidade

TM - Transusão Maciça

TGV - Transusão de Glóbulos Vermelhos

TACO – *Transfusion- Associated Circulatory Overload*

TRALI – *Transfusion- Related Acute Lung Injury*

TEG[®] - Tromboelastografia

ROTEM[®] - Tromboelastometria Rotacional

TXA2 - Tromboxano A2

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

EV – Via Endovenosa

IA – Via Intra-Arterial

ZEPLAST – *Zero – Plasma Trial*

1. Introdução

O controlo da hemorragia peri-operatória é uma área complexa e em constante mudança, que exige avaliações múltiplas e estratégias apropriadas para otimizar o cuidado ao doente. O objetivo geral é, sempre, encontrar novas alternativas à transfusão, reduzir o uso desnecessário de produtos sanguíneos e manter um foco na prática peri-operatória baseada em evidências. Nesta área, é imperativo fornecer aos profissionais de saúde dados clínicos úteis e atualizados relativos ao diagnóstico e ao tratamento de doentes com hemorragia peri-operatória. Como tal, a *European Society of Anesthesiology* (ESA) apoia fortemente o desenvolvimento de atividades clínicas, baseadas em evidências e em orientações práticas, para ajudar a padronizar a abordagem aos cuidados ao doente e ajudar a melhorar a prática clínica geral (Robertis, 2016). Em 2013, a ESA desenvolveu um extenso conjunto de normas baseadas em evidências e em diretrizes (Kozek-Langenecker et al., 2013), relativas ao controlo da hemorragia severa peri-operatória, com o objetivo geral de fornecer uma revisão e uma síntese da evidência, assim como recomendações para os profissionais de saúde. Estas informações são, essencialmente, estratégias para minimizar a hemorragia severa peri-operatória, assim como, para maximizar a conservação do sangue. A atualização das diretrizes, é importante pois ajudam os profissionais de saúde, a preparar, planear e evitar possíveis riscos de hemorragia. Assim, é recomendável que se utilize algoritmos de administração de componentes sanguíneos que incorporam estratégias pré-definidas que orientam a intervenção hemostática (Kozek-Langenecker et al., 2017). Estas estratégias têm por base o conhecimento das limitações dos testes de coagulação padrão e têm em conta que a abordagem deve variar consoante os valores dos testes laboratoriais de cada doente (Kozek-Langenecker et al., 2017). Assim, se os potenciais riscos de hemorragia forem conhecidos antecipadamente e se houver um plano de tratamento pré-definido, a sua correta abordagem clínica pode ser realizada em segurança e em tempo útil (Kozek-Langenecker et al., 2017).

A hemostase é um mecanismo de defesa complexo responsável pelo controlo da perda de sangue resultante de uma lesão vascular. A hemostase é um dos mais complexos sistemas de autodefesa fisiológicos, não só por estar envolvida no controlo da fluidez sanguínea, mas também por interferir nos principais processos fisiopatológicos. Uma das

consequências da sua desregulação, que pode ser de etiologia diversa, é a ocorrência de hemorragia que, dependendo da sua severidade pode, em certos casos, por em risco a sobrevivência do doente, sendo necessária uma rápida e eficiente intervenção. Contudo, as hemorragias severas são, também elas, um fator limitante à continuidade de procedimentos médicos ou cirúrgicos, necessários à prossecução do plano terapêutico instituído. Esses doentes, frequentemente, evoluem para graus variáveis de coagulopatia, hipotermia e acidose metabólica, preditores maiores de morbilidade e mortalidade e considerados a tríade da morte (Keane M., 2016). Esta, quando já instalada, é muito difícil de reverter e, portanto, requer uma vigilância apertada e uma ação rápida.

O CFH desempenha um papel muito importante no controlo da hemorragia e na manutenção da hemostase. Tal como já referido, o fibrinogénio (fator da coagulação I) é o fator de coagulação que mais rapidamente atinge níveis críticos em hemorragia maciça e é um precursor exclusivo de fibrina que não pode ser compensado por outros fatores de coagulação. Se as concentrações plasmáticas de fibrinogénio forem insuficientes, os coágulos hemostáticos não podem ser formados com a firmeza apropriada (Sorensen, Larsen, Rea, Tang & Foley, 2012). Além disso, o fibrinogénio liga-se, também, às glicoproteínas IIb/IIIa na superfície plaquetária, acelerando assim a agregação plaquetária (Lowe, Rumley, & Mackie, 2004). Nos casos de trombocitopénia, a força do coágulo aumenta em proporção direta à concentração plasmática de fibrinogénio, independente da contagem de plaquetas (Lang et al., 2009).

Em casos de trauma grave, são observados, frequentemente, níveis baixos de fibrinogénio plasmático (Hayakawa et al., 2016). Além disso, em doentes com trauma grave, os níveis de fibrinogénio plasmático deterioram-se, mais frequentemente, e antes que outros parâmetros de rotina de coagulação (tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado e contagem de plaquetas) (Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, 2015). Assim, sendo, em contexto de trauma grave, o fibrinogénio desempenha um papel muito importante e central no controlo da hemorragia.

2. Desenvolvimento

2.1. Sistema Hemostático

O *Sistema Hemostático* é um mecanismo de defesa do organismo pois preserva a integridade da circulação e limita a perda de sangue (Jobling & Eyre, 2013). O sistema hemostático resulta da ação de diversos componentes celulares e moleculares atuando num complexo mecanismo de defesa e de controlo da perda de sangue, como consequência de uma lesão vascular ou mesmo de outras condições patológicas, tais como cancro, sépsis, colite e outras doenças inflamatórias sistémicas. O *Sistema Hemostático* protege o sistema vascular e permite que, em caso de lesão, os tecidos sejam reparados e as suas funções restabelecidas. A sequência de reações locais que culmina no controlo da hemorragia, a partir de um vaso lesado, define-se como *Hemostase*. A hemostase é, assim, um processo multifuncional, complexo e de regulação controlada, envolvendo a participação de diversos componentes fisiológicos celulares e acelulares, incluindo a parede vascular e a membrana basal, colagénio, ativação plaquetária e as cascatas de coagulação e da fibrinólise. A hemostase é regulada por diferentes mecanismos e inclui, essencialmente, três fases: **resposta vascular** (constrição do vaso lesado); **hemostase primária** (formação do trombo plaquetário) e **hemostase secundária** (formação do coágulo de fibrina). O coágulo sanguíneo é, por sua vez, o promotor dos processos de reparação definitiva (Bruton, Lazo & Parker, 2007).

2.1.1. Resposta Vascular

Quando um vaso é lesado, a sua resposta imediata é a constrição. Esta resposta, imediata e transitória, permite a redução do fluxo sanguíneo da área afectada e a manutenção das superfícies endoteliais justapostas. Esta resposta, mostra-se apenas eficaz nos pequenos vasos da microcirculação.

2.1.2. Hemostase Primária

A hemostase primária é a designação atribuída ao processo através da qual as plaquetas sanguíneas são recrutadas para os locais da lesão vascular, aderem à parede da lesão e secretam substâncias permitindo a formação de uma massa de sangue, denominada de trombo plaquetário. A hemostase primária é de extrema importância na limitação da

perda de sangue pelos capilares, pequenas arteríolas e vénulas, e quando é eficaz envolve três acontecimentos críticos: adesão plaquetária; secreção e agregação plaquetária. Estes acontecimentos, encontram-se resumidos, de uma forma esquemática, na figura 1.

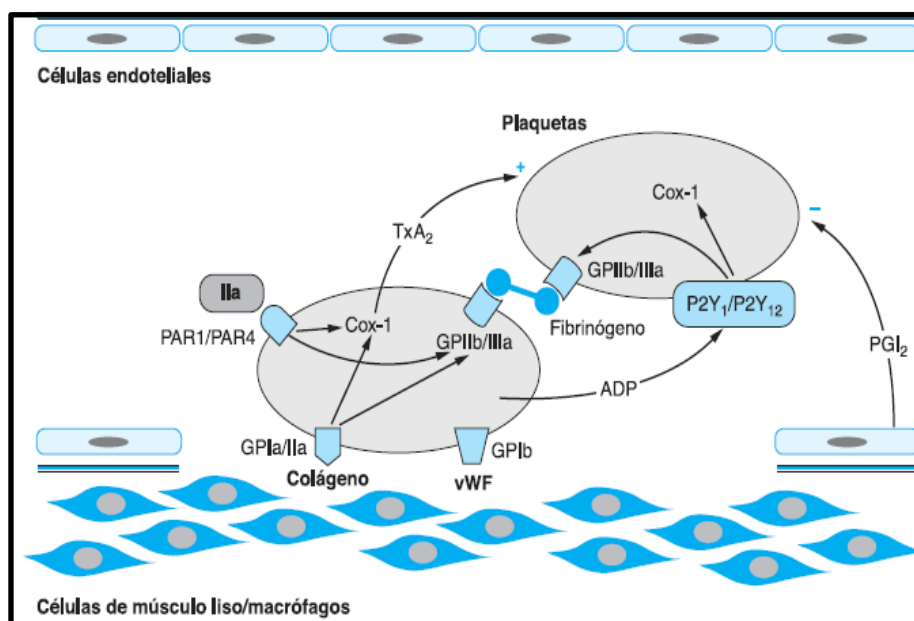


Figura 1 – Adesão e agregação das plaquetas. GPIIb/IIIa e GPIIb são proteínas de membrana das plaquetas que se unem ao colagénio e ao fator de von Willebrand (FvW), e origina a adesão das plaquetas ao subendotélio de um vaso sanguíneo lesado. PAR1 e PAR4 são receptores ativado da protease (*protease-activated receptors*) que respondem à trombina (IIa); P2Y1 e P2Y2 são receptores de ADP (adenosina difosfato); quando são estimulados por agonistas, estes receptores ativam a proteína de união de fibrinogénio, GPIIb/IIIa (glicoproteínas) e a cicloxigenase 1 (COX-1) para promover a agregação e secreção de plaquetas. O tromboxano A2 (TXA2) é o principal produto de COX-1 relacionado com a ativação de plaquetas. A prostaglandina I2 (PGI2), sintetizada por células endoteliais, inibe a ativação plaquetária. Retirado e adaptado de Bruton L., *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Uma ética para quantos?* (10 th ed. Vol. XXXIII).

2.1.3. Hemostase Secundária

A coagulação sanguínea é um processo auto-catalítico e auto-limitado que começa com a formação da tromboplastina e culmina na formação de trombina em quantidades suficientes para a conversão do fibrinogénio em fibrina. A tromboplastina, em presença de iões Ca^{2+} e de outros fatores plasmáticos, converte a protrombina do plasma na enzima trombina. A trombina transforma o fibrinogénio em fibrina, e esta, por ser uma proteína insolúvel, precipita-se, formando uma rede de filamentos. O depósito da rede de fibrina na extremidade lesada no vaso retém células sanguíneas, formando-se assim, um tampão denominado trombo, capaz de obstruir o vaso lesado e parar a hemorragia. A coagulação

sanguínea resulta da ativação sequencial dos fatores da coagulação (que circulam no plasma na forma inativa) e da formação de complexos membranares (Lasne, Jude, & Susen, 2006). Os fatores da coagulação encontram-se sumariados na Tabela 1 (ver anexo I) (Palta, Saroa, & Palta, 2014).

As proteases da serina IIa, VIIa, IXa e Xa, contêm resíduos de ácido γ -carboxiglutâmico, em que os dois grupos carboxilo estão ligados ao carbono γ do ácido glutâmico. Para esta ligação é necessário a vitamina K, daí que também sejam, habitualmente, designados por fatores dependentes da vitamina K. Os modelos iniciais de cascata da coagulação foram tradicionalmente divididos em duas partes, a **via intrínseca ou de contato**, em que todos os fatores necessários estão presentes em circulação e a reação inicial é o contacto com superfícies, e a **via extrínseca ou dependente do fator tecidual (FT)**, em que é ativada na sequência de uma lesão vascular. Após a ativação do fator X, as duas vias convergem para uma **via comum** (Austin, 2013), que conduz à formação de trombina (Figura 2). Estes modelos descrevem como a coagulação pode ser iniciada *in vitro* na ausência de plaquetas.

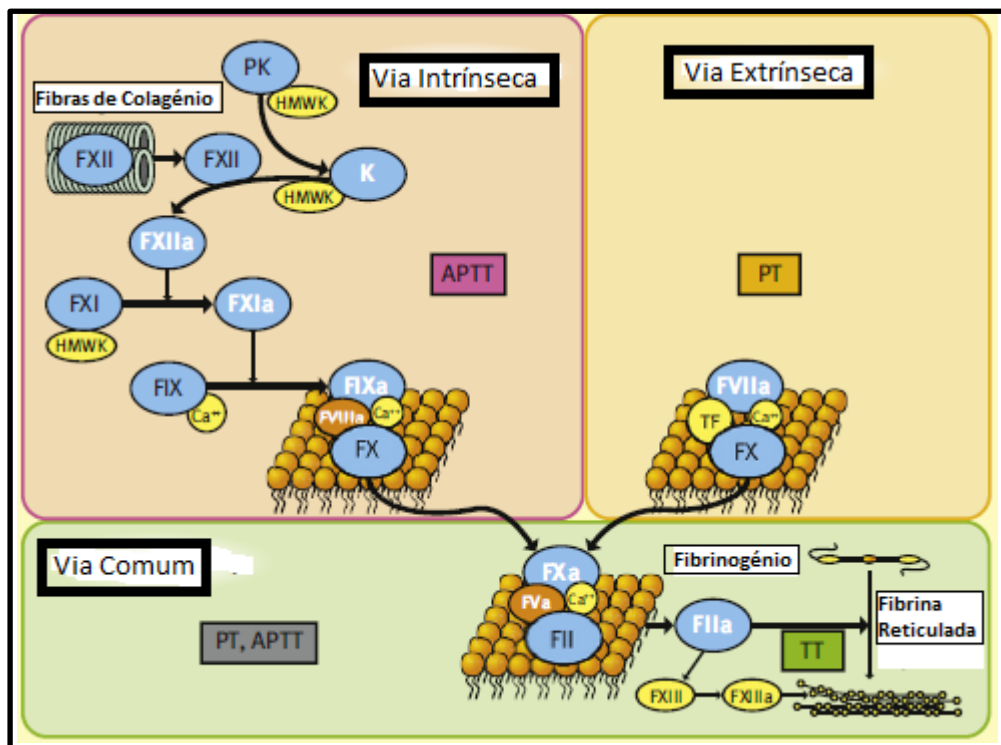


Figura 2 – Visão Clássica da **Cascata da Coagulação**. Cascata de reações iniciadas quando o sangue é exposto a uma superfície (via intrínseca) ou quando é exposto ao fator tecidual (via extrínseca). Retirado e adaptado de Austin, S. K. (2013). *Haemostasis. Medicine*, 41(4), 208–211.

2.1.3.1. Via Intrínseca

A **pré-caliceína**, o **fator de Hageman** e o **cininogénio de alto peso molecular (HMWK)** formam um complexo com o colagénio subendotelial (ativação por contato). O fator XII liga-se ao HMWK e é convertido lentamente numa protease ativa (fator XIIa) a qual converte a pré-caliceína em caliceína e o **fator XI** na sua forma ativa (fator XIa). O fator IXa em conjunto com o fator VIIIa, com os iões cálcio e os com fosfolípidos pró-coagulantes (presentes na membrana das plaquetas ativadas ou decélulas tecidulares) são as unidades catalíticas necessárias para a ativação do fator X, sendo designadas, no seu conjunto, por **tenase intrínseca** (Austin, 2013).

2.1.3.2. Via Extrínseca

O **fator VII**, o **ião cálcio** e o **fator tecidual** formam um complexo que permite a ativação do **fator VII**. O complexo FVIIa/FT/Ca²⁺ ativa, então, os seus substratos fisiológicos – os fatores IX e X (Austin, 2013).

2.1.3.3. Via Comum

A ativação do **fator X** pela acção de proteases geradas nas reacções anteriores, inicia a via comum. Na **via intrínseca**, o factor X é ativado pelo fator IXa e pelo fator VIIIa ao nível de superfícies fosfolipídicas, principalmente na membrana das plaquetas. Na **via extrínseca**, o fator VIIa ativa diretamente os fatores IX e X e a superfície fosfolipídica. Esta cascata culmina, então, na conversão de pró-trombina em trombina pelo fator Xa, na presença de cálcio, do fator Va e de fosfolípidos pró-coagulantes (**complexo pró-trombinase ou ativados da protrombina**) (Jobling & Eyre, 2013).

Após a degradação do fibrinogénio pela trombina, libertam-se dois FpA e dois FpB, dando origem à fibrina solúvel. O fator XIII permite a formação de ligações covalentes entre os monómeros de fibrina, conduzindo à formação de fibrina insolúvel (que é menos sensível à ação lítica da plasmina). Esta é a visão clássica da cascata da coagulação e a de maior utilidade do ponto de vista clínico. Este modelo *in vitro* continua a ser útil para fins de diagnóstico, permitindo compreender os testes laboratoriais da coagulação no caso de irregularidades na via extrínseca, via intrínseca (tempo de tromboplastina parcial ativada) e via comum (tempo de trombina). Mas, foi em grande parte substituído pelo modelo baseado em células, que melhor descreve o processo de

coagulação e a sua interação com as plaquetas *in vivo* (figura 3) (Versteeg, Heemskerk, Levi & Reitsma, 2013).

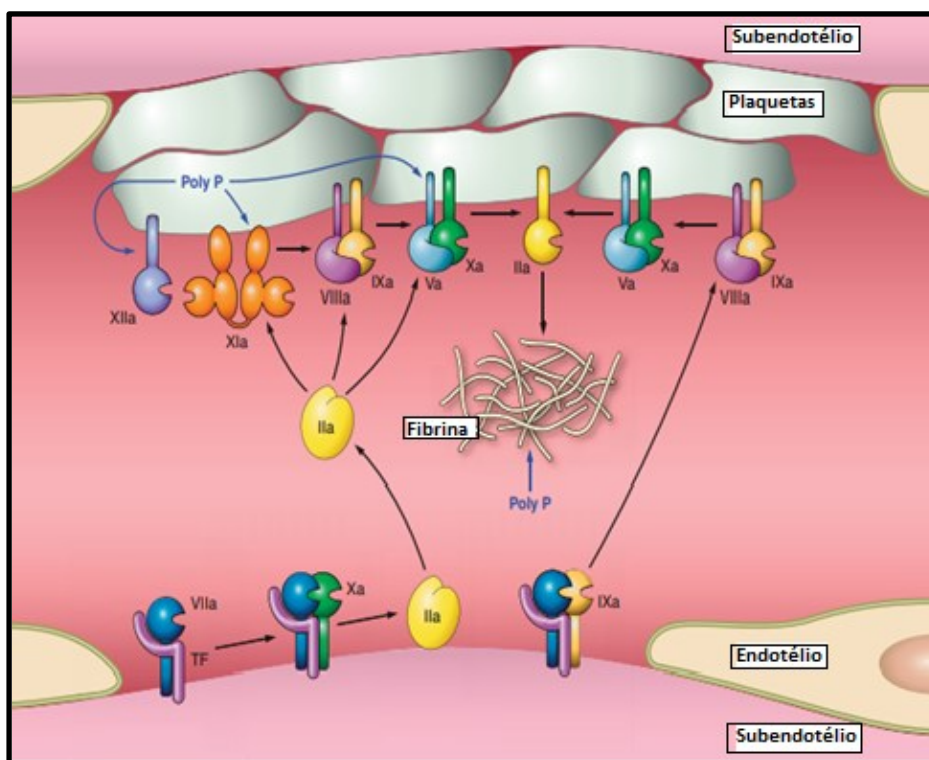


Figura 3 - Modelo da coagulação baseado em células. Retirado e adaptado de Versteeg, H. et al. (2013). *New Fundamentals in Hemostasis. Physiological Reviews*, 93(1), 327–358.

Em contraste, o modelo celular da coagulação, torna possível entender melhor o processo de coagulação, ou seja, como ele ocorre *in vivo* (Innerhofer & Kienast, 2010). A coagulação, de acordo com o modelo baseado em células, é descrita nas fases de iniciação, amplificação e propagação (Adams & Bird, 2009), com a participação de todos os componentes plasmáticos circulantes e celulares. A produção de trombina é central para o desenvolvimento e força do coágulo. Ela ocorre na superfície das plaquetas ativadas e, portanto, plaquetas e produção de trombina estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento de coagulopatias (Stensballe & Ostrowski, 2014).

A **fase da iniciação** (Smith, 2009): classicamente referida como a via extrínseca da coagulação, inicia-se quando ocorre a lesão vascular e quando células subendoteliais ficam expostas ao sangue. O TF (fator tecidual) liga-se ao fator VII em circulação. Atuando como cofator para fator VII, o TF promove a ativação do fator VII. Forma-se o complexo TF/fator VIIa, que ativa o fator IX e o fator X para fator IXa e fator Xa, respetivamente. Isso permite ao fator Xa associar-se ao cofator Va para formar um

complexo protrombinase nas células que expressam TF, o qual serve para converter protrombina (fator II) em trombina. Com a exposição do colagénio subendotelial inicia-se também a adesão, a ativação e a agregação inicial das plaquetas no local da lesão. A ativação das plaquetas é causada pela ligação de agonistas (ex: trombina, TXA₂, ADP e colagénioágeno) a receptores específicos. E, uma vez ativadas, ocorre a agregação plaquetária.

A **fase da amplificação**: a quantidade de trombina, lentamente acumulada (pois, as quantidades iniciais de trombina são ínfimas e ciclicamente ocorre todo o processo de amplificação), ativa as plaquetas que aderiram ao local de lesão. Paralelamente, a trombina converte o fator V derivado das plaquetas em fator Va, ampliando, assim, a atividade da protrombinase, que converte o fator VIII em fator VIIIa. Este, atua como cofator para o fator IXa na superfície das plaquetas ativadas para suportar a produção do fator Xa. Paralelamente a isto, a trombina converte o fator XI em fator XIa (Versteeg et al., 2013). De acordo, com este modelo biológico celular da coagulação, a via intrínseca do fator XI - fator XII apenas serve como uma amplificação da via extrínseca do FT (já iniciada).

A **fase da propagação**: ocorre nas superfícies que contêm fosfolípidos procoagulantes, tais como as plaquetas ativadas. O fator XI ativado converte o fator IX em fator IXa, o qual se associa ao fator VIIIa. O *complexo tenase* de fator IXa/fator VIIIa catalisa a conversão do fator X em fator Xa. Depois, este complexo fator Xa/fator Va produz suficientes quantidades de trombina para formar fibras de fibrina. Como passo final, a transglutaminase plasmática do fator XIIIa ativada pela trombina, catalisa a formação de ligações covalentes entre cadeias de fibrina adjacentes para alcançar um coágulo de fibrina polimerizado (Versteeg et al., 2013).

2.1.4. Sistema de Regulação da Coagulação

A coagulação tem um estreito sistema de regulação, de extrema importância na centralização da resposta hemostática no local da lesão. A fluidez sanguínea é mantida pelo próprio fluxo de sangue, pela adsorção de fatores de coagulação às superfícies celulares ativadas e também pela presença de vários inibidores plasmáticos com modos de atuação distintos (Lefkowitz, 2008). Para limitar a resposta pró-coagulante ao local da

lesão existem várias vias reguladoras, entre as quais a da antitrombina III (AT III) e da Proteína C (PC).

Entre as várias antitrombins existentes, a AT III é a mais relevante e é sintetizada no fígado. A AT III circula em elevadas concentrações plasmáticas, sendo provavelmente o mais importante inibidor da coagulação. A AT III inativa várias proteases, particularmente a trombina não ligada à fibrina, mas também os fatores IXa, Xa e XIa. A ação da AT III é dependente da presença do seu cofator heparina (Batty & Smith, 2010). A via da PC tem como função a inativação dos fatores Va e VIIIa. Esta via tem quatro componentes principais, nomeadamente a proteína C, trombomodulina, proteína S (PS) e o recetor endotelial da PC. A PC, sintetizada no fígado, é dependente da vitamina K que circula no plasma e requer ativação pela trombina, para formar a proteína C ativada (PCA) (J. C. Rau, L. M. Beaulieu, J. A. Huntington, 2007).

2.1.5. Sistema Fibrinolítico

Relativamente à remoção do coágulo, processo fisiológico conhecido por fibrinólise, consiste na dissolução da fibrina. De modo análogo à coagulação, o sistema fibrinolítico plasmático é constituído por uma série de proteínas (ativadoras e inibidoras) produzidas essencialmente pelo fígado, endotélio vascular e plaquetas (Figura 4) (Austin, 2013).

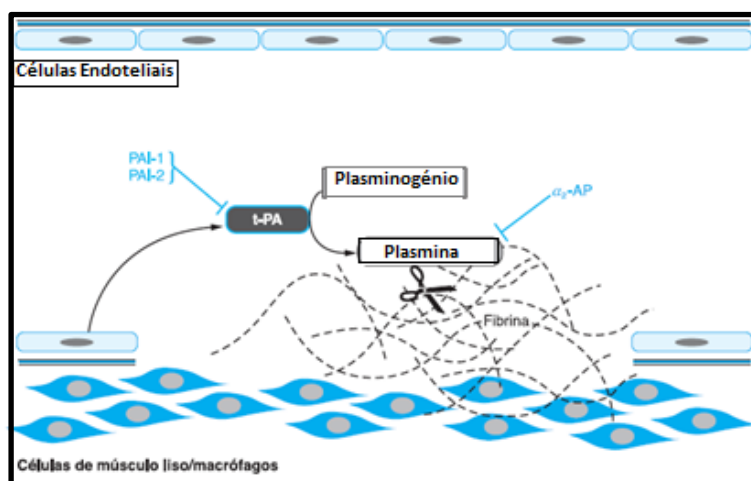


Figura 4 – Fibrinólise. As células endoteliais segregam o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) nos locais da lesão. Este último, une-se à fibrina e segmenta o plasminogênio em plasmina e daí resulta a digestão da fibrina. Os inibidores 1 e 2 do ativador de plasminogênio inativam o t-PA; a antiplasmina α_2 inativa a plasmina. Retirado e adaptado de Bruton L., *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Uma ética para quantos?* (10 th ed. Vol. XXXIII).

2.2. Alterações na Função Hemostática

A Hemostase, definida como a sequência de eventos fisiológicos que culmina na cessação espontânea de hemorragias vasculares, requer a interacção de três sistemas biológicos principais: vasos sanguíneos, plaquetas e proteínas da coagulação. Defeitos quantitativos ou qualitativos em qualquer um destes componentes, podem originar uma **Doença Hemorrágica**. Por outro lado, a ativação de um ou mais sistemas pode desencadear uma **Trombose Arterial ou Venosa** (McDonald & Austin, 2017).

2.2.1. Doenças Hemorrágicas

Na perda sanguínea aguda, ou hemorragia, há uma redução na quantidade total de hemoglobina (Hb) em circulação e há perda de volume sanguíneo, ou hipovolémia. A perda de sangue ativa 4 tipos de receptores para produzir uma resposta integrada orquestrada pela medula (ver anexo II) (Boron & Emil, 2015). A hemorragia também resulta em perda de proteínas plasmáticas e plaquetas do sistema vascular, levando a alterações da pressão oncótica do plasma. Embora haja uma rápida mobilização da albumina já formada para a circulação, a completa restauração dos níveis das proteínas plasmáticas (por síntese hepática) pode levar dias. A diluição das proteínas de coagulação e das plaquetas como resultado de perda maciça de sangue e reposição com fluidos, pode contribuir para os distúrbios da coagulação sanguínea (Boron & Emil, 2015).

Defeitos em qualquer um dos pró-coagulantes, como os fatores XIa, VIIa, IXa, Va, Xa, VIIIa e a trombina podem conduzir a um estágio de tendência hemorrágica. Um número de plaquetas diminuído ou uma função plaquetária reduzida podem, também, estar na origem de uma doença hemorrágica (Boron & Emil, 2015).

2.2.1.1. Doenças Hemorrágicas Hereditárias

A hemofilia A e a B, são as formas mais frequentes de doenças hemorrágicas hereditárias da coagulação, e são causadas por deficiências genéticas dos fatores VIII e IX, respetivamente. Contrariamente, as deficiências de fatores XI e VII são mais raras, e apresentam expressão clínica muito variável. Também, as deficiências de fatores X e II

têm uma prevalência muito baixa e manifestações heterogêneas (McDonald & Scully, 2008). Uma outra anomalia da coagulação é a relacionada com a deficiência de fibrinogénio, que pode ser total (afibrinogénemia) ou parcial (hipofibrinogénemia). Considera-se hipofibrinogénemia na coagulopatia adquirida, quando existem concentrações inferiores a 1,5 a 2 g/L (Kozek-Langenecker et al., 2017). Também podem ocorrer defeitos qualitativos no fibrinogénio, denominando-se estas situações por disfibrinogénemia. Todas podem ter expressão clínica variável (Bolton-Maggs et al., 2004).

Os sintomas hemorrágicos com início na infância, uma história familiar positiva e a confirmação laboratorial de uma anomalia isolada apontam para uma doença hemorrágica hereditária. As disfunções hereditárias das plaquetas podem resultar de um defeito intrínseco da plaqueta ou de um fator extrínseco que altera a função de plaquetas normais. A causa mais comum de disfunção plaquetária hereditária é a Doença de Von Willebrand (Choudhuri & Bolton-Maggs, 2011).

A **Hemofilia A** (deficiência do fator VIII) não se distingue clinicamente da **Hemofilia B** (deficiência do fator IX). O estudo do FvW é essencial na distinção entre a **Doença de von Willebrand** e a **Hemofilia A**. O FvW pode ser avaliado pelo Teste da Actividade do Co-fator Ristocetina, que se baseia na capacidade do FvW aglutinar plaquetas em presença da ristocetina e por testes imunológicos, que se baseiam na ligação de um anticorpo ao FvW. A actividade coagulante do fator VIII encontra-se reduzida em ambas as doenças. Na Doença de von Willebrand, também, há diminuição da atividade do fator da ristocetina e dos níveis de antígeno FvW e aumento do tempo de hemorragia. A Doença de Von Willebrand é a anomalia hemorrágica congénita mais frequente, causada por uma desordem qualitativa ou quantitativa de FvW. Pode ser causada por défice parcial do FvW, ou por variantes qualitativas desse fator. A deficiência total do FvW é mais rara, podendo levar a hemorragia severa (McDonald & Austin, 2017).

2.2.1.2. Doenças Hemorrágicas Adquiridas

As anomalias da coagulação adquiridas são mais frequentes que as congénitas e são originadas sobretudo por disfunção hepática (com diminuição da síntese de todos os fatores exceto o fator VIII), hemodiluição por transfusões sucessivas e por expansores plasmáticos, ou consumo excessivo devido à coagulação intravascular disseminada

(CID). Também, a deficiência de vitamina K, quer por carência nutricional, quer por terapia prolongada com antagonistas da vitamina K, pode levar à diminuição dos fatores II, VII, IX e X. Menos frequente é a deficiência adquirida de um único fator de coagulação, que pode estar relacionada com anticorpos específicos, espontâneos, ou induzidos por doença autoimune, ou doença linfoproliferativa (Lasne et al., 2006).

As manifestações hemorrágicas são geralmente de menor gravidade quando comparadas com as hereditárias. O estudo deve centrar-se no doente e não nos exames laboratoriais porque o quadro clínico é dominado pela doença subjacente e não pela hemorragia isolada. A deficiência adquirida pode estar relacionada com a perda excessiva de sangue (ex. após o trauma ou durante uma cirurgia), com invasões de fibrinogénio (ex. consumo fisiológico através da conversão de fibrina no local da lesão ou durante a CID) (Hoffman & Monroe, 2007), com processos de diluição causados por reanimação por volume e administração de concentrados de glóbulos vermelhos (CGV) (Mittermayr et al., 2007), ou como consequência de uma doença subjacente que limita a síntese de fibrinogénio (Danés, Cuenca, Bueno, Mendarte Barrenechea, & Ronsano, 2008).

A CID é causada por uma estimulação anormal e excessiva do sistema de coagulação, resultando num consumo de fatores de coagulação, fibrinogénio e de plaquetas. Isto provoca a estimulação de enzimas fibrinolíticas para destruir os coágulos formados, levando a um aumento dos produtos de degradação da fibrina (PDF). Como os fatores de coagulação, fibrinogénio e plaquetas são consumidos numa velocidade superior à sua reposição, o resultado é uma hemorragia descontrolada. Na CID grave, há uma hemorragia excessiva e incontrolável. A perda das plaquetas e dos fatores de coagulação causam hemorragia e equimoses. A trombose microvascular pode causar falência de múltiplos órgãos levando a distúrbios respiratórios, coma, insuficiência renal e icterícia. A CID é caracterizada por apresentar: uma redução da contagem plaquetária (trombocitopenia); um prolongamento do tempo de protrombina (TP); um prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (aTTP); um prolongamento do tempo de trombina (TT); uma diminuição da concentração de fibrinogénio e uma degradação dos produtos do fibrinogénio e dos PDFs (Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, 2011).

Os distúrbios dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K, podem estar presentes nas seguintes condições: ingestão de anticoagulantes cumarínicos (varfarina); deficiência de vitamina K devido a dieta inadequada ou má-absorção e na doença hepática

com sub-produção de fatores II, VII, IX. A trombocitopénia é a doença mais comum de plaquetas, definida como baixa contagem de plaquetas, e é comumente adquirida. Mecanismos patogénicos incluem a produção insuficiente, distribuição anormal, ou destruição excessiva de plaquetas. Relativamente à destruição excessiva pode ser causada por microangiopatia, anomalias plaquetárias hereditárias ou mecanismos imunológicos (Wise et al., 2007). Uma trombocitopénia grave resulta num padrão típico de hemorragia: múltiplas petéquias na pele (mais evidentes nos membros inferiores); pequenas equimoses em locais de pequenos traumatismos; hemorragias nas mucosas e perda abundante de sangue no pós-operatório. A trombocitopénia, quando associada a um baixo teor de Hb, mas sem alterações nos leucócitos, ou nos GV, considera-se que é normalmente uma consequência, e não a causa da hemorragia (Lasne et al., 2006).

2.2.2. Estados Trombóticos

Trombose refere-se à formação de uma massa anormal no lúmen vascular, a partir dos constituintes do sangue. Envolve fatores vasculares, celulares e humorais. As anomalias da parede vascular, as alterações do fluxo sanguíneo e a hipercoaguabilidade são os principais factores na fisiopatologia da trombose (Dan Longo et al., 2011).

A aterosclerose e a homocistinémia são as principais causas de **Trombose Arterial**. A hipertensão e a hiperviscosidade contribuem, também, para a trombose arterial. Os trombos arteriais têm como principais consequências a isquémia e o enfarte. Na trombose arterial, há uma clara relação entre a lesão do vaso sanguíneo e a formação do trombo. Os trombos que precipitam o enfarte do miocárdio, por exemplo, são geralmente precedidos pela rutura de placa aterosclerótica (López & Chen, 2009). Os processos que iniciam a trombose venosa são muito diferentes daqueles que iniciam a trombose arterial. As plaquetas formam o trombo arterial e são os componentes celulares mais próximos da parede vascular. Já no trombo venoso é a fibrina que parece ser a substância de fixação do trombo à parede do vaso, com as plaquetas ligadas à jusante da fibrina (López & Chen, 2009).

2.3. Avaliação Laboratorial da Função Hemostática

A avaliação laboratorial sucede a avaliação clínica. Os testes de avaliação laboratorial de rastreio são utilizados primeiramente para mensurar efeitos combinados de fatores que influenciam uma fase particular da hemostase, tais como contagem de plaquetas, tempo de hemorragia (TH), aPTT, TP, *International Normalized Ratio* (INR) e TT. Poderão ser complementados com testes específicos (como por exemplo, análise do fibrinogénio plasmático) que avaliam o nível ou a função de um fator da coagulação ou a função plaquetária para que seja estabelecido um diagnóstico definitivo e correto (Broomhead, Myers, & Mallett, 2016).

2.3.1. Avaliação da Função Plaquetária

A identificação e a avaliação da função plaquetária são importantes, no sentido em que possibilita a melhoria da gestão da função hemostática peri-operatória, por parte dos profissionais de saúde. Existem vários métodos para avaliar a função plaquetária, cada uma com suas próprias limitações.

2.3.1.1. Contagem de Plaquetas

O número absoluto de plaquetas é medido por contadores de partículas automático, como parte de um hemograma completo. Uma contagem de plaquetas normal, no entanto, não assegura que as plaquetas circulantes estejam a exercer a sua função. A contagem de plaquetas não dá informações sobre a função plaquetária. Esta é determinada utilizando equipamentos automatizados, que analisam os processos de adesão, agregação ou ativação das plaquetas (McGillicuddy et al., 2013).

2.3.1.2. Tempo de Hemorragia (TH)

Este teste explora a hemostase primária e principalmente a formação do agregado plaquetário: aderência das plaquetas (em presença de FvW); agregação das plaquetas (após ativação da via das prostanglandinas, em presença do fibrinogénio) e mistura das plaquetas (René Caquet, 2004). É o único teste *in vivo*, mas praticamente obsoleto. Não se correlaciona com a perda de sangue durante a cirurgia nem com a necessidade de transfusões. Pode ser realizado por dois métodos principais: **Método de Duke** (realizada uma incisão na zona mediana do lóbulo da orelha) e o **Método de Ivy** (realizada uma incisão na face anterior do antebraço, após colocação de uma braçadeira de medição da

tensão arterial a uma insuflação de uma pressão de 40 mm de mercúrio (René Caquet, 2004).

2.3.2. Avaliação do Sistema de Coagulação Plasmática

A avaliação e detecção precoce de alterações nos mecanismos da coagulação são importantes para o estabelecimento de um perfil hemostático de risco (Theusinger et al., 2015) (ver tabelas-resumo em baixo).

Avaliação do Sistema de Coagulação Plasmática
Testes de Rastreio
Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (aPTT)
<p>O aPTT avalia a via intrínseca da cascata da coagulação pelo que testa a pré-caliceína, o HMWK e os fatores XII, XI, IX e VIII. Avalia também a via comum (fatores X, V, II e I) (McGillicuddy et al., 2013). Neste teste utilizam-se substitutos de fosfolípidos plaquetários como a cefalina ou a inosina que são tromboplastinas parciais, incapazes de ativar a via extrínseca. O plasma é colocado em presença de um destes fosfolípidos pró-coagulantes, de um ativador por contato e de cálcio. Regista-se, então, o tempo que o plasma leva a coagular. A variação normal dos resultados obtidos pelo <i>Método de Manchester</i> é de 36-48 segundos. A variação normal dos resultados para este teste é de 23-35 segundos (Batty & Smith, 2010). O aPTT pode estar prolongado em situações como: deficiência dos fatores I, II, V, VIII, IX, X, XI, XII, pré-caliceína e HMWK; doença hepática; CID e transfusões sanguíneas maciças e terapêutica com antagonistas da vitamina K. O aPTT pode estar diminuído em qualquer estado de hipercoagulabilidade (O'Connor, Taylor, Williams, & Winter, 2009).</p>
Tempo de Protrombina (TP)
<p>Mede o tempo necessário para formar fibrina, após ativação do fator VII. O TP avalia a via extrínseca da cascata da coagulação bem como a subsequente via comum. Reflete alterações em muitos fatores de coagulação (VII, X, V, II e fibrinogénio). O TP tornou-se ao longo dos anos, o teste de escolha para investigar coagulopatias congénitas ou adquiridas, bem como para monitorizar o tratamento com antagonistas de vitamina K. O TP consiste na adição de uma tromboplastina completa (equivalente à tromboplastina tecidual) a plasma citratado e na avaliação do tempo de coagulação após adição de cálcio. O Teste de Quick foi o primeiro a ser introduzido e é atualmente o mais utilizado (Tripodi, Caldwell, Hoffman, Trotter, & Sanyal, 2007).</p> <p>Para harmonizar os resultados e idealizar um modo de expressão do tempo de Quick não influenciado pelo reagente ou pela técnica utilizada, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs que as tromboplastinas fossem padronizadas segundo uma preparação de referência internacional e criou o International Sensitivity Index (ISI). Após a determinação do ISI da tromboplastina, os resultados podem ser referenciados como International Normalized Ratio (INR) ou Razão Normalizada Internacional (RNI). Conceptualmente, é a razão entre o TP do doente e o TP de referência, em segundos. As medições do TP são convertidas em INR pela fórmula (Tripodi et al., 2007).</p> $INR = [TP \text{ do doente} / TP \text{ padrão}]^{ISI}$ <p>Deste modo, o resultado será equivalente, mesmo que determinado em laboratórios diferentes. O INR é utilizado para medir o grau de anticoagulação com o antagonista da vitamina K, a varfarina (McGillicuddy et al., 2013). O INR normal é de 1, quando o tempo do doente iguala o tempo padrão. O doente é tanto mais hipocoagulado quanto mais o INR ultrapassar o valor de 1. A variação normal do INR é entre 0,9 e 1,1 (Neil Harris, 2012). As causas mais comuns de um prolongamento do intervalo PT são: anticoagulantes orais (ex.: varfarina), deficiência de vitamina K (má nutrição/má absorção) e doença hepática. Causas mais raras incluem deficiência do fator VII ou inibição do fator VII (Broomhead et al., 2016).</p>
Tempo de Trombina (TT)
<p>Consiste na adição de trombina ao plasma e reflete o tempo de formação do trombo. Avalia a conversão do fibrinogénio em fibrina e é independente das reações que geram trombina. O TT pode estar prolongado devido a um valor baixo de fibrinogénio, devido a uma inibição da trombina (heparina, PDF) e devido a um valor anormal de fibrinogénio (ex., nas disfibrinogénias hereditárias ou adquiridas). O TT é um bom teste para triagem de PDF, presentes na CID e na fibrinólise (Rezende, 2010).</p>

Legenda – HMWK (Cinínogénio de Alto Peso Molecular); CID (Coagulação Intravascular Disseminada).

Avaliação do Sistema de Coagulação Plasmática	
Testes Específicos	
Análise do Fibrinogénio Plasmático	
<p>Os ensaios laboratoriais de rotina podem ser usados para medir a concentração de fibrinogénio no plasma. Métodos diferentes foram descritos, incluindo a proteína imunológica, a coagulação e métodos nefelométricos (Weinstock & Ntefidou, 2006). Dependendo do contexto clínico, um ou mais desses métodos podem ser apropriados. Além disso, baixas concentrações de fibrinogénio podem influenciar alguns métodos de medição de coagulação, como o PT e a aPTT.</p> <p>Estes ensaios não foram concebidos para medir a concentração de fibrinogénio, no entanto, eles dependem da sua presença para atingir seu ponto final (a formação de fibrina). A grande maioria do fibrinogénio presente no plasma consiste em cadeias polipeptídicas de comprimento total, embora fragmentos clivados também possam estar presentes. Portanto, a medição do fibrinogénio intacto por métodos imunológicos pode não ser de fato uma representação real da quantidade total de fibrinogénio coagulável no plasma. Uma comparação dos kits comerciais de medição de fibrinogénio no plasma revelou que o valor real medido do fibrinogénio coagulável nos padrões usados nesses kits, diferia dos níveis indicados em até 80% (G. Palareti, M. Maccaferri, C. Manotti, A. Tripoli, V. Chantarangkul, F. Rodeghiero, M. Ruggeri, 1991). Para superar essa variabilidade, um Padrão Internacional para Fibrinogénio Plasmático foi desenvolvido pelo Instituto Nacional de Padrões e Controle Biológicos (Reino Unido), que foi posteriormente adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (Gaffney, PJ, Wong, 1992). Os ensaios para determinar o fibrinogénio funcional podem ser categorizados em quatro classes distintas: cronométrica (Clauss), imunológica (imunodifusão radial, intacta, nefelométrica e turbidimétrica) e coagulante (peso seco e concentração de coágulos) (Weinstock & Ntefidou, 2006).</p>	
Método de Clauss	
<p>O Método de Clauss é o mais usual. O ensaio é considerado como método de referência pelo NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Quando, um excesso de trombina é adicionado a plasma diluído, o tempo de coagulação é inversamente proporcional à concentração de fibrinogénio plasmático. O tempo de coagulação obtido é comparado posteriormente com uma preparação de fibrinogénio padronizada. Ou seja, o método de Clauss mede a taxa de conversão do fibrinogénio em fibrina num plasma diluído na presença de um excesso de trombina, sendo que o tempo medido é inversamente proporcional à concentração de fibrinogénio.</p> <p>Relativamente aos valores de referência de fibrinogénio plasmático, considera-se que a concentração normal no sangue é de 1,5-4,0 g/l, embora exista variabilidade interindividual (Broomhead et al., 2016). Para além da variação interindividual, também, existe uma variação entre autores e ao longo do tempo, embora não significativa (1,5-4,5 g/l) (Leal-Noval et al., 2013). Níveis baixos de fibrinogénio são encontrados na CID, doença hepática e em desordens na função ou síntese de fibrinogénio. Níveis elevados de fibrinogénio podem surgir com o aumento da idade, na gravidez e na neoplasia disseminada (Batty & Smith, 2010). A recuperação incremental <i>in vivo</i> (RIV) é um cálculo utilizado para estimar o aumento da concentração plasmática de fibrinogénio (mg/dl) resultante de uma dose específica de CFH. Para avaliar a eficácia do concentrado de fibrinogénio, o RIV será calculado após uma única dose de CFH (Marburg, Germany: CSL Behring, 2016) (Hoboken: Octapharma, 2017).</p> <p>Atualmente, os ensaios funcionais de fibrinogénio mais usados são baseados no método de Clauss. Este ensaio utiliza, um excesso de trombina para ativar o plasma citratado diluído, e o tempo de coagulação do sangue é registado. Esse tempo é convertido numa medida da concentração funcional de fibrinogénio usando padrões de calibração (Solomon et al., 2014). Vários métodos foram desenvolvidos para detetar o ponto final da fibrina gerado neste ensaio. Uma vez que a formação de coágulos requer fibrinogénio, o tempo de coagulação é proporcional ao nível de fibrinogénio funcional. Os resultados podem ser ajustados para fornecer uma concentração equivalente de fibrinogénio no plasma usando um hematócrito derivado de Hb rapidamente mensurável. Esta medida rápida de sangue total pode ser considerada como uma alternativa potencial para a medição de fibrinogénio plasmático.</p>	
Testes Hemostáticos de Viscoelasticidade (VHA)	
<p>Foram desenvolvidos ensaios de viscoelasticidade para a avaliação da coagulação à base de fibrina, que podem ser realizados rapidamente no doente. Esses ensaios não medem diretamente a concentração de fibrinogénio, mas sim a força do coágulo, sob a inibição das plaquetas (Solomon et al., 2013). O uso de sangue total, também, permite que estes testes sejam realizados mais rapidamente do que os testes padrão que requerem a preparação de plasma pobre em plaquetas. A dinâmica da formação de coágulos e a força do coágulo podem ser medidas pelo método da tromboelastografia. Este método pode ser realizado para avaliar o processo de coagulação desde a iniciação até a lise de coágulo. Parâmetros como a força do coágulo e a sua estabilidade, podem ser registados. Uma série de ensaios diferentes estão disponíveis nos dispositivos tromboelastografia (TEG[®], Haemonetics Corp, Braintree, MA, EUA) e tromboelastometria (ROTEM[®], Tem International GmbH, Munique, Alemanha), cada um usando diferentes ativadores e/ou inibidores para torná-los sensíveis a um elemento particular da cascata de coagulação (Cristina Solomon et al., 2013). O ensaio funcional de fibrinogénio (FF), o dispositivo TEG[®] ou o ensaio FIBTEM – <i>Fibrin-based Test</i> (ROTEM[®] Sigma) podem ser utilizados especificamente para a avaliação da coagulação à base de fibrina. Os parâmetros obtidos utilizando estes ensaios podem ser utilizados para orientar a administração de CFH (Spahn et al., 2013). Em geral, os VHA têm mais capacidade para representar o processo de coagulação <i>in vivo</i> do que os testes laboratoriais padrão. Um estudo recente de Solomon et al., no qual os testes de coagulação de fibrina de TEG[®] foram realizados em um dispositivo ROTEM[®] e vice-versa, mostrou que os testes baseados em TEG[®] tendem a produzir leituras mais altas do que o equivalente nos testes baseados em ROTEM[®] (Cristina Solomon et al., 2012). Em contraste, um estudo recente de Meyer et al., de 182 doentes traumáticos mostraram que os dispositivos ROTEM[®] e TEG[®] produziram resultados muito similares para os parâmetros A5 e A10 (amplitude do coágulo em 5 e 10 minutos). No entanto, a firmeza máxima do coágulo (MCF), FIBTEM MCF e os parâmetros da amplitude máxima do ensaio funcional de fibrinogénio (MA de FF) foram diferentes (Woodward et al., 1997). Os resultados da FIBTEM foram utilizados para orientar a administração do CFH como terapia hemostática em vários contextos, incluindo trauma (Herbert Schöchl et al., 2011), cirurgias cardíacas (Rahe-meyer et al., 2013) e cirurgia ortopédica (Mittermayr et al., 2007). Nas situações de hemorragia, uma vez que o valor do uso de ensaios de laboratório no período peri-operatório foi questionado, o período entre o desenho da amostra e a disponibilidade dos resultados do ensaio deve ser considerado. Há uma demora de 60 minutos a partir do momento da amostragem de sangue para a obtenção de resultados (Kozek-Langenecker, 2010). O atraso no tratamento está associado ao desfecho do doente e é um preditor de morte. Os atrasos na obtenção de resultados de testes podem resultar na administração de tratamentos inapropriados ou desnecessários, porque na ausência desses resultados, a terapia hemostática deve ser orientada por protocolos empíricos (Rahe-meyer et al., 2013). Os dispositivos de monitorização de coagulação, como ROTEM[®] e TEG[®], permitem tempos de resposta muito mais rápidos do que os testes laboratoriais padrão (Ganter & Hofer, 2008). Os primeiros resultados ficam disponíveis em questão de minutos, o que representa uma vantagem de tempo em contexto de emergência.</p>	
Análise dos Fatores da Coagulação	
<p>A análise funcional dos fatores da coagulação baseia-se nos testes de rastreio como o tempo de pró-trombina e o aPTT. O plasma a estudar é adicionado a plasmas congenitamente deficientes em fatores específicos da coagulação. Determina-se o PT ou o aPTT, conforme o fator utilizado. Finalmente, compara-se o grau de correção do tempo de coagulação com o de plasmas de referência normais. A distinção entre Hemofilia A e B é um exemplo da necessidade de utilizar este tipo de testes específicos.</p>	

Legenda – CFH (Concentrado de Fibrinogénio Humano); MA de FF (Amplitude Máxima do ensaio funcional de fibrinogénio).

2.3.3. Avaliação dos Mecanismos Reguladores da Coagulação

A falência dos mecanismos da coagulação aumenta o risco de hemorragia, mas as alterações ao nível dos mecanismos reguladores e do sistema fibrinolítico podem resultar em trombose (ver tabela-resumo em baixo).

Avaliação dos Mecanismos Reguladores da Coagulação
<p>Antitrombina III (AT III)</p> <p>A AT III é o principal inibidor fisiológico da coagulação sanguínea (Broomhead et al., 2016). Inativa a trombina, cuja velocidade de reação é acelerada pela heparina (pelo que, também, se designa por co-fator da heparina) e o fator Xa. Pode ser avaliada por métodos funcionais (avaliação da actividade) e imunológicos. A deficiência congénita de AT, apesar de rara, é um importante fator de risco do tromboembolismo venoso. O método de escolha para o seu estudo é o funcional. O imunológico pode revelar-se importante na diferenciação de subtipos da doença que têm diferentes riscos de trombose. A deficiência de AT pode ser secundária a condições patológicas (como uma doença hepática ou renal) ou a tratamentos (como a heparina).</p>
<p>Proteína C (PC)</p> <p>É uma glicoproteína plasmática dependente da vitamina K que circula no sangue sob a forma inativa e é sintetizada no fígado. As suas propriedades anticoagulantes residem na sua capacidade de inativar os co-fatores Va e VIIIa por degradação proteolítica (Broomhead et al., 2016). A sua concentração plasmática pode ser avaliada por métodos funcionais e imunológicos e utiliza-se na avaliação de doentes trombofílicos (Oliver M. Theusinger et al., 2015).</p> <p>A Deficiência Congénita de PC subdivide-se em <i>clínicamente dominante</i> (mais rara e com um risco aumentado de trombose venosa) e em <i>clínicamente recessiva</i> (muito comum). Níveis anormais de PC podem, também, associar-se a uma variedade de situações clínicas (como uma doença hepática).</p>
<p>Proteína S (PS)</p> <p>A PS é uma glicoproteína plasmática dependente da vitamina K que atua como co-fator da PC ativada na inativação proteolítica dos fatores Va e VIIIa. A PS liga-se à PC ativada nas membranas celulares onde está a decorrer o processo de coagulação (plaquetas, células endoteliais, leucócitos) (Theusinger et al., 2015). Em indivíduos normais, parte da PS circulante encontra-se na forma livre, enquanto que a restante parte, circula ligada à C4b-BP (<i>C4b-binding protein</i>). A PS pode ser avaliada por métodos imunológicos (PS total e livre) e funcionais.</p>
<p>Resistência à Proteína C ativada (PCA)</p> <p>O teste da resistência à PCA determina a razão entre o PTT realizado na presença de PCA e na sua ausência. Em indivíduos normais, a adição de PCA prolonga o PTT mais de duas vezes. Doentes com uma história de trombose devem ser rastreados com um método baseado no aPTT sem diluição. Os doentes com valores dentro da normalidade não terão resistência à PCA. Aqueles com valores francamente anormais deverão fazer uma análise do ADN (Ácido desoxirribonucleico) para confirmar a presença da mutação.</p>

Legenda – AT (Antitrombina).

2.3.4. Avaliação do Sistema Fibrinolítico

A avaliação do Sistema Fibrinolítico é muito importante (ver quadro-resumo em baixo).

Avaliação do Sistema Fibrinolítico
Testes de Rastreio
<p>Teste de Estabilidade do Coágulo de Fibrina</p> <p>Este teste consiste na incubação de um coágulo (obtido pela adição de cálcio ao plasma em estudo) com uma solução de cloreto de sódio e com uma solução de ureia. A lise do coágulo na presença de cloreto de sódio indica excesso de atividade fibrinolítica. Por outro lado, a lise em presença de ureia indica deficiência de fator XIII.</p>
<p>Tempo de Lise do Coágulo</p> <p>O tempo total de lise do coágulo mede, essencialmente, o tempo necessário para a fibrinólise ocorrer. O tempo total de lise do coágulo em sangue total é um dos métodos de rastreio mais simples do sistema fibrinolítico. O teste é influenciado pelos níveis plasmáticos de fibrinogénio, plasminogénio e pelo equilíbrio entre os fatores líticos e seus inibidores.</p>
Testes Específicos
<p>Análise do Plasminogénio</p> <p>O plasminogénio é uma proenzima, que depois de ser ativada pela protease sérica tPA, converte-se em plasmina. Os seus níveis plasmáticos podem ser avaliados por métodos directos ou indirectos. Os métodos indirectos baseiam-se na ativação do plasminogénio em plasmina pela estreptocinase ou urocínase.</p>
<p>Análise do Inibidor da Plasmina</p> <p>O α_2-antiplasmina (α_2-antiplasmina ou inibidor da plasmina) é uma glicoproteína de cadeia simples, sintetizada no fígado e existe no plasma sob duas formas principais: ligada ao plasminogénio e não ligada ao plasminogénio. Avalia-se pelo <i>Teste de inibição imediata da plasmina</i> (IPIT) e pelo <i>Teste de inibição específica da plasmina</i> (SPIT).</p>

Legenda – tPA (Ativador do Plasminogénio Tecidual).

2.4. Avaliação Peri-Operatória da Função Hemostática

2.4.1. Avaliação Pré-Operatória

É, essencial, um inquérito pré-operatório cuidadoso (Kozek-Langenecker, 2017) ao doente sobre a sua da função hemostática, pois fornece informações importantes sobre a tendência hemorrágica do doente. O reconhecimento que o doente possa ter um distúrbio no sistema de coagulação, pode influenciar o tipo e o momento de uma cirurgia eletiva, reduzindo-se as necessidades transfusionais e evitando-se riscos de hemorragia ao doente. A história familiar é de grande importância na avaliação das doenças hemorrágicas. A caracterização cuidadosa do início, localização, duração e frequência da hemorragia é fundamental. Estes dados podem fornecer importantes pistas que nos orientem para uma alteração da hemostase primária ou da hemostase secundária. Uma doença hepática com comprometimento da sua função, reduz a disponibilidade de alguns dos fatores intervenientes no processo de hemostase. Uma hemorragia anormal pode ter como causa a terapêutica anticoagulante ou anti-agregante plaquetária.

O exame físico, também, é muito importante e deve focar-se em sinais de hemorragia ou em doenças que possam causar uma falha hemostática. Ao realizar um exame físico, deve observar-se, se existem, por exemplo, petéquias (pequenas hemorragias capilares) e equimoses, manifestações comuns dos defeitos plaquetários. Ou se, por outro lado, existem hemorragias para cavidades anatómicas, manifestações comuns nas doenças hereditárias da coagulação. Comorbidades, incluindo a disfunção renal, são fatores de risco hemorrágico.

As Diretrizes da *European Society of Anesthesiology* (ESA) de 2017 (Kozek-Langenecker, 2017), recomendam o uso de questionários padronizados sobre o historial farmacológico e hemorrágico do doente, como preferíveis quando comparados com o uso rotineiro de testes laboratoriais *standarts* de coagulação, como o aPTT, o INR e a contagem de plaquetas em cirurgia eletiva (nível de recomendação 1C). O uso pré-operatório de testes laboratoriais *standarts* não é recomendado por diretrizes da ESA (2017). Além disso, os testes laboratoriais *standarts* de coagulação, geralmente, não são recomendados em doentes sem antecedentes prévios de distúrbios hemorrágicos (Levy, Szlam, Wolberg, & Winkler, 2014). Uma meta-análise, revelou uma correlação significativa (embora fraca a moderada), entre os níveis de fibrinogénio pré-operatório e

pós-operatório (Gielen et al., 2014). Foram incluídos nesta meta-análise, um total de 20 estudos. O coeficiente de correlação agrupado ($n = 9$) referente aos níveis pré-operatórios de fibrinogénio e a perda de sangue pós-operatória foi de -0,40 (IC de 95%: -0,58, -0,18), apontando para uma maior perda de sangue em doentes com níveis de fibrinogénio pré-operatório mais baixos. Em conclusão, embora os resultados desta meta-análise, suportem a associação entre níveis mais baixos de fibrinogénio e um maior risco hemorrágico após a cirurgia, a correlação é fraca a moderada, pois os estudos avaliados contêm uma heterogeneidade substancial. No entanto, esta informação é a base atual para fundamentar a suplementação de fibrinogénio. A suplementação de fibrinogénio para doentes com menor nível de fibrinogénio pré-operatório ou com fatores concomitantes que prejudicam a coagulação, como o uso de fármacos antiplaquetários, pode ter um efeito benéfico na redução do risco de perda excessiva de sangue. A medição de fibrinogénio pré-operatória pode ser útil para identificar aqueles doentes em risco de hemorragia pós-operatória.

As medições do INR em doentes com trauma não são recomendáveis, porque não podem ser usadas para identificar ou excluir doentes com coagulopatia traumática aguda (Mitra B, O'Reilly G, Collecute M, 2012). As Diretrizes da ESA de 2017, só recomendam o teste da função plaquetária em contexto pré-operatório, quando o doente apresenta um histórico de hemorragia positivo (Kozek-Langenecker, 2017). Também, sugerem que o teste que avalia o tempo de hemorragia é influenciado por muitas variáveis e não é útil para estratificar o risco de hemorragia (Kozek-Langenecker, 2017). O teste VHA é usado para o diagnóstico rápido de causas hemorrágicas e é de grande valor em contexto intra-operatório. A monitorização indiscriminada da coagulação pré-operatória usando testes VHA é improvável que seja rentável, mas pode ser justificado em combinação com outros testes laboratoriais standards de coagulação, em doentes com distúrbios hemorrágicos ou em doentes que receberam tratamento anticoagulante pré-operatório (Gozal, Carroll, Krueger, & Andaluz, 2014).

As deficiências nutricionais, especialmente de ferro e folato, contribuem de forma significativa na prevalência de anemia na população. Estas e outras causas comuns de anemia são de fácil identificação e tratamento. Além disso, os tratamentos médicos em geral não são caros, e trazem pouco ou nenhum risco ao doente. A pesquisa e tratamento da anemia deve, portanto, ser um elemento chave na conduta pré-operatória de doentes cirúrgicos eletivos, mesmo que isto signifique o adiamento da cirurgia até que o nível de Hb esteja normalizado. Uma abordagem abrangente de tratamento deve ser tomada para

alcançar a concentração normal de Hb pré-operatória. Diversos estudos, consideram que o valor de Hb deve ser cerca 7-9 g/dl (Ramos-Penafiel, Balderas-Delgado, & Cabrera-García, 2016) em doentes saudáveis e/ou compensados para pequenas cirurgias.

2.4.2. Avaliação Intra-Operatória

As estratégias de gestão de sangue dos doentes durante a cirurgia, geralmente concentram-se em minimizar a perda de sangue e melhorar a tolerância à anemia. Os sinais vitais devem ser monitorizados com precisão e a hipovolémia e a taquicárdia devem ser evitadas. Existem várias estratégias para limitar o fluxo sanguíneo para o local da cirurgia, limitando assim a perda de sangue, por exemplo: mudança de decúbito; uso de vasoconstritores; uso de torniquetes; técnicas anestésicas; uso de fármacos, considerados agentes hemostáticos tópicos que contêm uma mistura de trombina, fibrinogénio, cálcio, colágeno, gelatina e celulose atuam como uma forma de ação rápida dos vasos hemorrágicos; uso de fármacos antifibrinolíticos, como ácido tranexâmico, que inibem o sistema fibrinolítico, e aumentam a estabilidade do coágulo (Ramos et al., 2016) e o uso de fármacos, derivados do plasma humano. A administração endovenosa de certos fatores de coagulação (fator ativado VII, fator XIII e fator I (fibrinogénio), são eficazes na obtenção de hemostase (Ramos et al., 2016).

Outra estratégia é a hemodiluição normovolémica, que se baseia na remoção de uma parte do volume sanguíneo da circulação e na sua substituição por soluções colóides ou cristalóides antes do início da hemorragia. O sangue perdido durante a cirurgia, é diluído, e a quantidade total de perda de sangue da lesão cirúrgica é diminuída. O sangue coletado é mantido na sala de operação à temperatura ambiente e é re-administrado de volta para o doente (Ramos et al., 2016). A perda cirúrgica deve ser repostada com soluções colóides e cristalóides para manter a normovolémia, pois assim as perdas sanguíneas podem ocorrer de forma segura, antes que uma transfusão sanguínea se torne necessária. Da reposição de perda sanguínea com solução colóide e cristalóide, também, resulta na diluição nos hemocomponentes, ou hemodiluição. Isto reduz a viscosidade sanguínea, que aumenta o fluxo sanguíneo capilar e o débito cardíaco, aumentando a oferta de O₂ para os tecidos. De modo, a manter a volémia correta, é essencial avaliar continuamente a perda sanguínea cirúrgica durante o procedimento.

É, importante, realizar a monitorização de sinais de hipovolémia. Muitos sinais resultantes de uma significativa hipovolémia podem ser mascarados pelos efeitos de uma

anestesia geral. O quadro clássico de agitação, ou de um doente confuso, com hiperventilação, com sudorese fria e sede, não se revelam em doentes sob a ação da anestesia geral. Doentes sob anestesia geral podem mostrar poucos sinais que estejam a desenvolver a hipovolémia. Palidez nas mucosas, uma redução no volume do pulso periférico e taquicárdia podem ser os únicos sinais iniciais. Com a progressão da depleção volémica, uma queda na pressão sanguínea poderá ocorrer, e o tempo de preenchimento capilar poderá ser retardado. Além disso, é detetada uma diminuição da saturação pela oximetria, ou desenvolvimento de cianose, mudança isquémica ou rítmica, podendo, também, ocorrer diminuição do débito cardíaco. A hipovolémia pode ser manifestada pela redução no dióxido de carbono como resultado da queda na perfusão pulmonar. A pressão venosa central irá diminuir na hipovolémia e, se a temperatura for monitorizada, haverá um aumento na diferença entre a temperatura central e periférica quando ocorrer vasoconstrição. É, essencial, que a normovolémia seja, sempre, mantida.

Deve evitar-se uma queda na temperatura corporal do doente, pois a hipotermia pode causar diversos efeitos colaterais, incluindo: descompensação da resposta compensatória normal à hipovolémia; aumento da hemorragia cirúrgica; aumento da necessidade de O₂ pós-cirúrgica, para que a normotermia seja restabelecida (podendo conduzir à hipoxia) e aumento de infeção na incisão. Por estas razões, devem realizar-se todos os esforços para manter a temperatura corporal no período peri-operatório, incluindo o aquecimento de soluções intravenosas. Durante o período intra e pós-operatório, deve-se monitorizar a pressão arterial, a frequência cardíaca, o nível de saturação de oxigénio, além de observar sintomas clínicos e características do exame físico. A monitorização adicional, pode incluir eletrocardiograma, monitorização renal, monitorização cerebral (isto é, oximetria cerebral), análise de gases sanguíneos arteriais e de saturação venosa mista de O₂ (American Society of Anesthesiologists, 2015).

A perda excessiva de sangue durante ou logo após a cirurgia pode dever-se a um dos seguintes fatores:

- a) Hemostase local ineficaz - Perda de sangue excessiva no campo operatório não associada a hemorragias em outras localizações indica, geralmente, ineficácia da hemostase local. Torna-se, contudo, necessário a realização de alguns testes para confirmar esta evidência clínica. A monitorização da coagulação inclui testes de coagulação padrão (por exemplo, INR, aPTT,

concentração de fibrinogénio), bem como a contagem de plaquetas (American Society of Anesthesiologists, 2015);

b) Complicações da transfusão de sangue - As transfusões maciças de sangue são uma causa de trombocitopénia e podem originar uma reação hemolítica, com agregação plaquetária difusa;

c) Defeito hemostático não detetado anteriormente;

d) CID - Caracteriza-se por ser, simultaneamente, uma doença da coagulação e hemorrágica. A ativação da cascata da coagulação permite a produção rápida de enormes quantidades de trombina, com consumo da AT III e das proteínas C e S, o que conduz a um estado de hipercoaguabilidade. A plasmina está também aumentada, conduzindo à formação de quantidades significativas de PDF, que resulta muitas vezes em hemorragia.

e) Fibrinólise disseminada - A fibrinólise disseminada e a CID ocorrem intra ou pós-operatoriamente quando há falência no controlo do processo hemostático. Nenhum teste isolado pode confirmar ou excluir o diagnóstico ou fazer a distinção entre estas duas perturbações. A associação de trombocitopénia, constatada pelo esfregaço sanguíneo ou pela contagem de plaquetas, aPTT e PT marcadamente prolongados (secundários ao fibrinogénio insuficiente), níveis muito elevados de D-dímeros e dos PDF e níveis baixos de fatores específicos da coagulação são altamente sugestivos de CID. O tempo de lise das euglobulinas é um método útil na deteção da fibrinólise disseminada.

2.4.3. Avaliação Pós-Operatória

No período pós-operatório, uma apertada monitorização é essencial para detetar complicações que necessitem de re-intervenção, transfusão ou tratamento urgente. Em doentes submetidos a procedimentos complicados, os testes laboratoriais pós-operatórios são fortemente recomendados nas primeiras 48 h e, em seguida, a cada 24 h (Ramos et al., 2016). No período pós-operatório, podem ocorrer perdas sanguíneas e hipovolémia. A sua prevenção, deteção precoce e tratamento é de importância vital para o bem-estar do doente, e pode reduzir a necessidade de transfusões sanguíneas. Particular atenção deve ser dada à oxigenação neste período, à monitorização de sinais vitais, ao local da cirurgia, ao balanço hídrico e à analgesia. No início do período pós-cirúrgico, a hipóxia é um problema comum, principalmente após anestesia geral. Os efeitos da hipóxia podem comprometer um doente que já tenha a Hb reduzida, e no qual a hipovolémia pode estar

presente. É desejável administrar O₂ de forma suplementar a todos os doentes que estejam na recuperação de uma anestesia geral. A monitorização dos doentes deve continuar no período pós-cirúrgico, com particular atenção à identificação dos sinais clínicos de hipovolémia e perda sanguínea. Garantir a normovolémia no período pós-operatório é essencial. Relativamente aos fluidos de reposição intravenosa, deve-se ter em conta as perdas durante a cirurgia e a manutenção das necessidades do doente. A reposição deve ser continuada até que a ingestão oral esteja estabelecida. O alívio inadequado da dor é a maior causa de hipertensão e de dispneia no período pós-operatório. Ambos podem ser agravados por hemorragia e aumento de perda sanguínea. Portanto, deve ser dada especial atenção à realização de uma analgesia durante o período peri-operatório.

No período pós-operatório, deve-se ter atenção ao grau de hemodiluição esperado, especialmente em doentes que já tiveram perda sanguínea durante a cirurgia. Por esta razão, a dosagem de Hb realizada no período pós-operatório tende a ser mais baixa que o período pré-operativo. Este fato só por si, não é indicação de transfusão sanguínea, e a decisão de se transfundir só deve ser feita após avaliação cuidadosa do doente. O PFC é recomendado, na dose de 10-15 ml/Kg em cirurgias com risco de hemorragia ou durante a hemorragia aguda em associação com alterações nos testes de coagulação (INR > 1,5 e o aPTT > 1,5 vezes o intervalo normal) (Santos & Kemp, 2011). Em doentes com hemorragias é recomendável a reposição de CFH ou CP (50 mg/Kg), quando o nível de fibrinogénio se encontra abaixo de 100 mg/dl (Sniecinski & Levy, 2011). O fibrinogénio é um fator crítico de coagulação para a produção de coágulos efetivos em doentes cirúrgicos. O fibrinogénio é um preditor de hemorragia peri-operatória (Blome M, Isgro F, Kiessling AH, 2005). Os tratamentos farmacológicos para hemorragias excessivas incluem: (1) desmopressina, (2) antifibrinolíticos (isto é, ácido ϵ -aminocaproico, ácido tranexâmico), (3) hemostáticos tópicos (isto é, cola de fibrina), (4) CCP (concentrado de complexo protrombínico), (5) concentrados de fatores de coagulação (fator recombinante VIIa) e (6) tratamentos para hipofibrinogenemia (CP, CFH). A transfusão de CP, raramente, é indicada se a concentração de fibrinogénio humano for superior a 150 mg/dl (American Society of Anesthesiologists, 2015).

2.5. Abordagem Terapêutica de Hemorragias

Os objetivos da abordagem terapêutica são, essencialmente, otimizar o controlo da coagulopatia, melhorar a função hemostática, reduzir a hemorragia e complicações clínicas e, finalmente, aumentar a sobrevivência (Curry, Davenport, Hunt, & Stanworth, 2012). Existe um Sistema de Classificação das Hemorragias do *American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support (ATLS)* (M. Mutschler, T. Paffrath, C. Wolf, C. Probst, U. Nienaber, I.B. Schipper, 2014) (American College of Surgeons, 2013). Este Sistema, sugere que as hemorragias podem ser agrupadas em 4 classes (Tabela 1 - Para pessoas com 70 kg; SNC – Sistema nervoso Central; mmHg - Milímetro de Mercúrio; bpm – Batimentos por Minuto

Tabela 1 – Sistema de Classificação das Hemorragias do *American College of Surgeons Advanced Trauma Life Support (ATLS)*

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV
Volume de sangue perdido (ml)	< 750	750 – 1500	1500 – 2000	> 2000
Perda de sangue (%)	< 15 %	15 – 30 %	30 – 40 %	> 40 %
Pulso (bpm)	< 100	100 – 120	120 – 140	> 140
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Normal	Normal	Reduzida	Reduzida
Pressão do pulso (mmHg)	Normal ou Reduzida	Reduzida	Reduzida	Reduzida
Frequência respiratória	14 – 20	20 – 30	30 – 40	> 35
Débito urinário (ml/h)	> 30	20 – 30	5 – 15	Insignificante (<5)
Estado mental / SNC	Ligeiramente ansioso	Medianamente ansioso	Ansioso e Confuso	Confuso, Letárgico

As hemorragias são classificadas em 4 classes, de acordo com o volume de sangue perdido. Embora haja variações, de uma maneira geral, uma pessoa tem 7% do seu próprio peso em sangue. Assim, uma pessoa de 50 quilos teria 3,5 litros de sangue e uma pessoa com 70 quilos teria um volume total em cerca de 5 litros de sangue.

As hemorragias podem ser hemorragias espontâneas (sem uma causa aparente) ou hemorragias mais severas ou prolongadas após um traumatismo, procedimento invasivo, ou estados clínicos como sejam alguns tipos de neoplasia, sépsis e choque. Uma hemorragia deve-se a anormalidades da parede vascular, das plaquetas e dos sistemas de

coagulação ou de fibrinólise, traduzindo, para além de uma lesão de um vaso, uma doença hereditária ou adquirida do sistema hemostático.

Relativamente às situações clínicas que podem originar hemorragias, estas podem ser de índole muito diversa, variando também a respetiva fisiologopatologia, e abordagem terapêutica, sendo que, para além das anteriormente referidas, as mais comuns são o trauma, cirurgia (principalmente a cardíaca e hepática), doença gastrointestinal e hepática, pós-partos, queimados, iatrogénica (por anticoagulantes orais) e anomalias congénitas (Erber & Perry, 2006).

Segundo o Manual de Procedimentos do Curso de Evidência na Emergência (2008), a abordagem clínica e terapêutica deve variar consoante o tipo e o grau de hemorragia (Carneiro & Neutel, 2008) (Anexo III). Existem outros algoritmos sobre a abordagem e controlo de hemorragias, que são sugestões baseadas em evidência científica publicada e deverão ser adaptados à situação clínica e laboratorial do doente (ver anexo IV, V e VI).

Em Portugal, existe um Protocolo de Transfusão Maciça (TM), na Norma nº 011/2013 de 30/07/2013 atualizada a 18/07/2017, efetuada pela DGS em associação com o Serviço Nacional de Saúde (SNS) (George, 2017) (Anexo VII, VIII e IX). O protocolo de TM deve ser iniciado, tendo por base, que se trata de uma transfusão maciça ou não. A TM pode ser definida como a substituição total da volémia (100%) em 24h, ou de 50% da volémia em 3h ou, ainda, de 150 ml/minuto no adulto. Pode, também, usar-se os equivalentes dinâmicos, como a administração de mais de 10 unidades de concentrado eritrocitário em 24h, de 6 ou mais unidades num período até 3h ou de 4 ou mais unidades em 1h (George, 2017, pp. 11). No trauma, a aplicação do índice *Assessment of Blood Consumption* (ABC) foi validada em diversos contextos clínicos e permite identificar 89% das pessoas que irão necessitar de transfusão maciça. A decisão de ativação de protocolos de TM deve ser tomada em pessoas com índice $ABC \geq 2$. Os restantes deverão iniciar um protocolo de transfusão convencional. (George, 2017, pp.11). A aplicação de protocolos de transfusão maciça tem cabimento no contexto de perda aguda e mantida de uma parte significativa da volémia, usualmente em contexto crítico, independentemente da sua natureza (traumática, cirúrgica, obstétrica) (George, 2017, pp.11).

Concentrado eritrocitário (CE): a principal função dos eritrócitos é o transporte de O₂ para os tecidos, embora tenham um contributo importante na hemostase, quer na

ativação plaquetária (ADP eritrocitário), quer pelo seu efeito reológico na marginação das plaquetas, otimizando a sua interação com o endotélio lesionado. A transfusão de CE raramente está indicada com valores de Hb > 10 g/dL e quase sempre está indicada se Hb < 6 g/dL, sendo que a decisão de transfundir é baseada em fatores como a velocidade das perdas hemorrágicas, a reserva cardio-respiratória e consumo de O₂. Recomenda-se um valor de Hb de 7-9 g/dl. (Grau de Recomendação I, Nível de Evidência C) (George, 2017, pp.15).

Concentrados plaquetários: no contexto de hemorragia maciça é recomendado manter uma contagem de plaquetas > 50x10⁹/L (Grau de Recomendação I, Nível de Evidência C) ou >100x10⁹/L em contexto de politraumatismo grave (Grau de Recomendação II, Nível de Evidência C). Em pessoas com hemorragia de alto débito, com envolvimento do SNC, ou na presença de disfunção plaquetária relacionada com fármacos, congénita ou adquirida, deve ser atingida uma contagem de plaquetas > 100x10⁹/L. Para a avaliação da necessidade específica da pessoa em plaquetas, a determinação da firmeza do coágulo, por ROTEM[®]/TEG[®], em relação à polimerização do fibrinogénio, pode dar uma informação valiosa, pois a polimerização da fibrina pode compensar a falta de plaquetas e diminuir a necessidade de plaquetas envolvidas na formação do coágulo (George, 2017, pp. 15-16).

Plasma fresco congelado (PFC) / Plasma humano inativado: a deficiência de fatores da coagulação é a causa principal da coagulopatia na transfusão maciça, devido à diluição causada pela terapia com soluções coloides ou cristalóides e à transfusão de eritrócitos. A transfusão de plasma PFC é largamente utilizada em protocolos de TM, embora haja pouca evidência da sua eficácia clínica em ensaios randomizados. Recomenda-se o tratamento precoce com PFC, numa dose inicial de 10-15 ml/Kg. (Grau de Recomendação I, Nível de Evidência B). Doses subsequentes de acordo com monitorização laboratorial e os outros produtos administrados (George, 2017, pp. 16).

Concentrado de fibrinogénio humano (CFH): em contexto de hemorragia maciça e em politraumatizados graves, os níveis plasmáticos de fibrinogénio atingem muito cedo valores críticos, observando-se uma tendência hemorrágica aumentada com níveis plasmáticos inferiores a 150-200 mg/dL. O resultado de um estudo retrospectivo,

em 43 pessoas em hemorragia maciça, revelou que a administração de CFH (dose média de 2g) traduziu-se na melhoria no TP e aPTT, diminuição das perdas sanguíneas e a uma redução das necessidades transfusionais de eritrócitos, PFC e plaquetas. Recomenda-se o tratamento com CFH, se uma hemorragia importante se acompanhar de níveis plasmáticos de fibrinogénio inferiores a 150-200 mg/dL e/ou sinais tromboelastométricos de deficiência funcional de fibrinogénio – dose inicial de 2-4 g ou 50 mg/Kg. (Grau de Recomendação I, Nível de Evidência C) (George, 2017, pp. 16).

Concentrado de complexo protrombínico (CCP): A redução da formação de trombina ocorre com perdas sanguíneas de 1,5-2 volémias, levando a uma redução da atividade dos fatores procoagulantes e especialmente da protrombina, para valores inferiores a 30%. O tratamento com CCP é recomendado na reversão urgente da terapêutica anticoagulante com medicamentos anti-vitamina K (Grau de Recomendação I, Nível de Evidência B) (George, 2017, pp. 16-17).

Concentrado de fator VII ativado recombinante: Numa dosagem farmacológica (90-120 µg/Kg) o fator VIIaR ativa os fatores IX e X da coagulação na superfície das plaquetas ativadas no local da lesão, originando uma “explosão” na produção de trombina. No trauma contuso, pode ser considerada a utilização de fator VIIaR, se a hemorragia persistir apesar dos tratamentos instituídos e da boa utilização de componentes sanguíneos. (Grau de Recomendação II, Nível de Evidência C). A sua utilização não está indicada em pessoas com hemorragia intracerebral de origem traumática. A utilização do fator VIIaR *off-label* deve ser monitorizada e vigiada para a ocorrência de complicações tromboembólicas (George, 2017, pp. 17-18).

Antifibrinolíticos: os antifibrinolíticos são derivados sintéticos da lisina, que inibem a ativação do plasminogénio, reduzindo a conversão de plasminogénio em plasmina, promovendo uma maior estabilidade do coágulo. Em pessoas submetidas a tratamento cirúrgico, vários estudos indicam que o uso de antifibrinolíticos reduz as hemorragias e a necessidade de transfusões alogénicas (George, 2017, pp. 18).

A terapêutica antifibrinolítica deve ser considerada no tratamento da hemorragia maciça e, se possível, monitorizada (TEG®/ROTEM®) até que a hemorragia

esteja controlada: Ácido tranexâmico administrado na dose de 10mg/Kg, via endovenosa (EV), seguido de 1 mg/Kg/hora; Ácido aminocapróico, (potência 10 x menor do que o ácido tranexâmico), administrado na dose de 150 mg/Kg, via ev, seguido de 15 mg/Kg/hora (George, 2017, pp. 18).

Apesar do protocolo do TM da DGS, não referir as colas de fibrina e as colas sintéticas, elas têm sido são utilizadas rotineiramente em cirurgia. As colas de fibrina consistem em fatores de coagulação sanguínea I e IIa (fibrinogénio e trombina), sendo produtos derivados de tecidos humanos, e têm como função reproduzir os passos finais do processo de coagulação, formando um coágulo de fibrina fisiologicamente estável e com poder adesivo. Podem ser aplicadas topicamente nas superfícies hemorrágicas, quando existe hemorragia local não controlada, de forma a controlar a hemorragia e a evitar procedimentos de reparação extrema, permitindo resultados favoráveis para o doente (Lorusso, Cicco, Vizzardi, & Gelsomino, 2011). São normalmente preparados a partir de fibrinogénio e fator XIII obtidos por crioprecipitação, trombina e cálcio (Erber & Perry, 2006). Esta terapêutica é mais vulgarmente utilizada como auxílio da hemostase, para suportar as suturas em procedimentos cirúrgicos e para a adesão tecidual. Estas aplicações têm permitido a utilização das colas de fibrina numa variedade de procedimentos cirúrgicos, incluindo cirurgia cardiovascular (Alizadeh Ghavidel, Mirmesdagh, Samiei, & Gholampour Dehaki, 2014), pulmonar (Marta et al., 2010), renal (Galanakis, Vasdev & Soomro, 2011), ginecológica (Grimm et al., 2014), vascular (Krishna Vyas, MHS, MS & Sibhu Saha, 2013), abdominal (Bajardi, Pecoraro, & Mirabella, 2009), neurológica (Graziano, Maugeri, Luigi, Carlo & Iacopino, 2016) e hepática (Kawasaki, Origasa, Tetens, & Kobayashi, 2017).

2.6. O Fibrinogénio e a Oncologia

Os doentes com cancro correm um risco elevado de hemorragia, o que é exacerbado no período peri-operatório. A patogénese desta disfunção hemostática é complexa (multifatorial), variada e envolve a interação de múltiplos fatores (tais como, insuficiência hepática, medicamentos, quimioterapia, radioterapia, cirurgia e o cancro em si) (Kate Burbury, 2013). A hemorragia pode resultar de uma lesão ou de uma invasão local dos vasos ou de processos sistémicos, como CID e anormalidades no funcionamento e número de plaquetas. O risco de hemorragia e a gestão de episódios hemorrágicos requer uma consideração cuidadosa e de equilíbrio de risco, dado o alto risco de tromboembolismo com potencial morbidade e mortalidade. Isso torna-se particularmente relevante no período intra-operatório, com extensa ressecção cirúrgica de tecido frequentemente altamente vascular, que também inicia coagulação e formação de fibrina. Estabelecer o equilíbrio, para minimizar a perda de sangue e manter a perfusão tecidual no período intra-operatório, sem aumentar o risco de tromboembolismo no pós-operatório é complexo, mas fundamental para a otimização do cuidado ao doente (Kate Burbury, 2013). Os doentes com cancro submetidos a cirurgia, no entanto, exigem uma consideração específica, uma vez que muitos receberam terapia citotóxica neo-adjuvante. Eles podem estar desnutridos, ter disfunção orgânica/hepática ou renal - como consequência das suas terapias anti-cancerígenas. Todas estas questões potenciais devem ser abordadas como parte de uma abordagem padrão na avaliação pré-cirúrgica. As considerações com a cirurgia incluem envolvimento de órgãos vitais, vascularização do tecido e lesão tumoral, a extensão da ressecção do tecido e a presença de fibrinólise local. Todas as principais cirurgias de cancro, levantam possíveis preocupações de risco de hemorragia, com heterogeneidade substancial e, portanto, a extensão da triagem pré-operatória precisa ser personalizada com base em todos os fatores de doentes, cancro e cirurgia (Kate Burbury, 2013). O fibrinogénio está aumentado em condições inflamatórias e de malignidade. A molécula atua, também, como um reagente de fase aguda e um modulador de reações inflamatórias. A relevância clínica do fibrinogénio na hemorragia aguda é subestimada e, portanto, deve sempre ser medida em doentes que estão ativamente ou estão em risco de hemorragia (Kate Burbury, 2013).

2.7. Fibrinogénio no Controlo das Fases Agudas do Trauma

Tal como já foi mencionado, a hemorragia é uma das principais causas de morte, em trauma grave. O fibrinogénio desempenha um papel crítico na manutenção da hemostase em hemorragia traumática. A reposição precoce do fibrinogénio é recomendada por várias diretrizes internacionais de trauma, utilizando CFH ou CP. Apesar dos avanços, no controlo de trauma na última década, uma hemorragia sem cenário de trauma grave continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade (Cothren, Moore, Hedegaard, & Meng, 2007). Uma hemorragia traumática é complicada por uma coagulopatia complexa - coagulopatia induzida por trauma (CIT).

O fibrinogénio desempenha um papel crítico na manutenção da hemostase efetiva em hemorragia traumática e CIT (Levy, Welsby, et al., 2014). O fibrinogénio é importante tanto na hemostase primária (pela agregação plaquetária) como na hemostase secundária (clivagem pela trombina para formar fibrina) (Lang et al., 2009). A hipofibrinogénemia e o aumento da degradação do fibrinogénio são elementos-chave da CIT e o fibrinogénio geralmente é o primeiro fator a atingir níveis criticamente baixos em hemorragia traumática (Hagemo et al., 2014). A hipofibrinogénemia após traumatismos graves está associada a um risco aumentado de transfusão maciça e morte (Inaba et al., 2013). Está descrito, que a reposição precoce do fibrinogénio pode auxiliar no controlo da hemorragia, melhorar a coagulopatia e reduzir os requisitos de transfusão (Innerhofer et al., 2013). As diretrizes de trauma recentemente publicadas sugerem que a reposição de fibrinogénio deve ocorrer na presença de níveis plasmáticos de fibrinogénio $< 1,5$ - 2 g/L (Rossaint et al., 2016). Os Protocolos de Hemorragia Major (MHP) constituem uma componente-chave na abordagem de controlo da lesão do doente com trauma grave e a implementação bem-sucedida de um MHP melhora os resultados (Holcomb & Gumbert, 2013). No entanto, o MHP de trauma ideal permanece evasivo, com considerável variação geográfica e institucional (Dutton, 2015) (Schöchl, Voelckel, & Schlimp, 2015). Existem vários MHP (Schöchl, Maegele, & Voelckel, 2016). Independentemente de qual o MHP a ser utilizado, o fibrinogénio pode ser substituído por plasma, por CP e por CFH, contendo cada um dos produtos quantidades diferentes de fibrinogénio 2 g/L, 8-16 g/L e 20 g/L, respetivamente. A baixa concentração de fibrinogénio no PFC e os grandes volumes potencialmente necessários, tornam inadequada a reposição de fibrinogénio, apenas através de PFC (Khan et al., 2015). O CP contém concentrações substancialmente

mais elevadas de fibrinogénio que o PFC e é amplamente aceite como padrão de cuidados para a administração de fibrinogénio em hemorragia grave (Ranucci & Solomon, 2012). No entanto, o seu uso atualmente não é suportado por evidências de alto nível (Nascimento, Goodnough, & Levy, 2014). O ensaio CRYOSTAT (*Early Cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma trial*) revelou em 2015 que a reposição precoce de fibrinogénio utilizando com CP foi viável e efetivamente manteve níveis de fibrinogénio em hemorragia traumática (N. Curry et al., 2015). O uso de CFH tem uma série de vantagens teóricas, incluindo: dose padrão por frasco, volume reduzido, inativação viral, nenhum requisito para compatibilidade de ABO, facilidade de reconstituição e administração. Há um reconhecimento crescente e evidências substanciais para apoiar a importância do fibrinogénio na formação eficaz de coágulos em hemorragia traumática. A hipofibrinogenémia está associada à redução da força do coágulo e ao aumento das exigências de transfusão (Hagemo et al., 2014). Uma das principais vantagens no uso de CFH é o tempo rápido de reposição de fibrinogénio. O CFH pode ser rapidamente reconstituído e administrado. O ensaio do FiiRST (*Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma*), veio demonstrar que o uso precoce do CFH é viável e aumenta os níveis plasmáticos de fibrinogénio durante a hemorragia traumática (Nascimento et al., 2016).

Há evidências crescentes para apoiar o uso de VHA para guiar rapidamente a reposição do fator alvo em hemorragia traumática (Hunt et al., 2015). Um recente RCT revelou reduções significativas na transfusão de produtos sanguíneos e melhorias na sobrevivência com um MHP guiado por VHA (Gonzalez et al., 2016). A VHA pode ser usada para identificar rapidamente e de forma confiável, os doentes com trauma (Hagemo et al., 2015). O ensaio FIBTEM (ROTEM® Sigma) pode ser utilizado como um marcador de CIT, prever transfusão maciça e correlaciona-se bem com as medidas laboratoriais padrão de concentração de fibrinogénio (Meyer et al., 2015). A dosagem de fibrinogénio utilizando CP ou CFH é controversa com variabilidade generalizada nas recomendações (Levy, Welsby & Goodnough, 2014). As Diretrizes de Trauma Europeias atuais propõem CFH 3-4 g ou CP 50 mg/kg em hemorragia traumática grave (Rossaint et al., 2016). Collins et al. descreve um modelo teórico de administração de fibrinogénio usando plasma, CP e CFH (Collins et al., 2014). Embora não tenha sido concebido para uso clínico, demonstra os diferentes volumes de cada produto necessários para obter um incremento desejado no fibrinogénio plasmático. Uma preocupação significativa em

relação ao uso de CFH é o potencial para complicações tromboembólicas subsequentes. No entanto, os dados de estudos pré-clínicos em animais, grandes estudos observacionais e uma revisão sistemática sugerem que não há risco aumentado de complicações tromboembólicas associadas à transfusão CFH (Beyerle, Nolte, Solomon, Herzog, & Dickneite, 2014) (Schöchl et al., 2010) (Lin, Murphy, & Tran, 2013). Além disso, não há evidências de que, mesmo com grandes doses de reposição de fibrinogénio, os níveis plasmáticos de fibrinogénio excedam o que seria de esperar após trauma grave (Schlimp et al., 2016).

Uma série de testes que investigam o uso de CFH em hemorragia não-traumática foram recentemente publicados. O ensaio *Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage Trial* (FIB-PPH) não relatou nenhum benefício para o CFH empírico (versus placebo) em doentes com hemorragia pós-parto clinicamente significativa. No entanto, os níveis médios de fibrinogénio plasmático foram superiores a 4 g/L (Wikkelsø et al., 2015). O ensaio REPLACE (*Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery*) que investigou doentes com hemorragia cardíaca também não relatou nenhum benefício para o CFH (N. Rahe-Meyer et al., 2016). O ensaio ZEPLAST, também em cirurgia cardíaca, revelou uma redução de hemorragia e nos requisitos de transfusão em doentes tratados com uma dose fixa de 6 g de CFH. No entanto, a análise subsequente sugeriu que uma dose menor provavelmente teria produzido os mesmos resultados (Marco Ranucci et al., 2015) (Ranucci & Baryshnikova, 2016). Esses ensaios sugerem que, com base em indicações clínicas, é difícil prever os doentes que beneficiarão de administração de fibrinogénio e não há benefício em tratar aqueles que não são hipofibrinogénémicos. Por conseguinte, parece lógico tratar doentes, em que a hipofibrinogénémia contribui para a hemorragia em curso, assim como tratar da reposição de fibrinogénio numa dose calculada com base no grau de hipofibrinogénémia. Existe uma base de evidências observacionais em expansão, para apoiar o uso de CFH em trauma grave, com relatórios da literatura académica: aumento da força do coágulo, redução da perda de sangue, redução da transfusão e mortalidade (Schöchl et al., 2010).

2.8. Haemocomplettan[®] P

Haemocomplettan[®] P é o nome comercial do medicamento Concentrado de Fibrinogénio Humano (CFH - fator de coagulação I) e é inativado por vírus, altamente oxidado e liofilizado, obtido a partir de plasma humano, sendo a sua preparação padronizada e purificada. Foi aprovado em 1985 na Alemanha, após a modificação do processo de produção para incluir a pasteurização como etapa de inativação do vírus (Costa-Filho, Hochleitner, Wendt, Teruya, & Spahn, 2016). A estrutura terciária do fibrinogénio é complexa e é constituída por um hexâmero composto por três pares de cadeias polipeptídicas não idênticas, α_2 , β_2 e γ_2 (Mosesson, MW, Siebenlist, KR, Meh, 2001). O fibrinogénio é uma glicoproteína solúvel, sintetizada no fígado (Kreuz, Meili, Peter-Salonen et al. 2005), que é constituída por frações com alto peso molecular (HMW) e com baixo peso molecular (LMW). Aproximadamente 50% do fibrinogénio total no plasma humano normal é HMW (340 kDa) e uma quantidade residual é LMW (280 kDa) (Mortier et al., 1997). A partir de novembro de 2015, o Haemocomplettan[®] P foi aprovado para o tratamento da hipofibrinogenémia adquirida e doença congénita, dis- e hipofibrinogenémia em mais de 15 países (Solomon & Wendt, 2014). Cada frasco contém uma quantidade padronizada de fibrinogénio de 1g ou de 2g (CSLBehring, 2014). A inativação/redução de vírus que remove uma ampla gama de vírus envolvidos e de diversos não envolvidos é um passo que faz parte do processo de produção do Haemocomplettan[®] P. O Haemocomplettan[®] P pode ser armazenado à temperatura ambiente e reconstituído em 5-10 minutos (máx. de 15 minutos) e, portanto, pode ser administrado mais rapidamente do que os produtos sanguíneos alogénicos. A farmacocinética do fibrinogénio administrado é idêntica à da proteína endógena, seguindo o mesmo mecanismo de distribuição e metabolismo que as próprias proteínas do corpo.

2.8.1. Papel do Fibrinogénio na Manutenção da Hemostase Normal

Durante o processo de coagulação, a trombina cliva dois pequenos péptidos dos terminais N das cadeias de fibrinogénio α e β , resultando em fibrinopeptídeos A e B (FpA e FpB, respetivamente) (Mosesson, 2005). A molécula parental remanescente é um monómero de fibrina solúvel, e os terminais N recentemente expostos nestes monómeros

são capazes de interagir com os locais de polimerização noutras moléculas de fibrina (Mosesson, 2005). Isso permite a agregação espontânea de monómeros permitindo a formação de uma “rede” longa e fibrosa, resultando num coágulo de fibrina. Além da ativação do fibrinogénio, a trombina converte o fator XIII em fator XIIIa, uma transglutaminase que cruza os polímeros de fibrina (Laurens, Koolwijk, & de Maat, 2006). O coágulo de fibrina estabilizado é mais elástico e também mais resistente à fibrinólise (Laurens et al., 2006). O fibrinogénio, também, se liga ao complexo receptor de glicoproteínas GPIIb/IIIa encontrado na superfície das plaquetas (Wagner et al., 1996) e, portanto, é importante para a agregação plaquetária e para a construção de um coágulo estável (Marguerie, Edgington, & Plow, 1980). Cerca de 8,500 a 82,500 moléculas de fibrinogénio podem se ligar a uma plaqueta ativada. Os números mais elevados são apenas observados quando os íons de cálcio estão presentes (Marguerie et al., 1980). Os coágulos formados em plasma rico em plaquetas são muito mais estáveis e resistentes à fibrinólise, do que os coágulos formados em plasma pobre em plaquetas (Dhall, Shah, & Ferguson, 1983). Demonstrou-se que a presença de plaquetas induz uma alteração na estrutura da rede de fibrina, resultando numa maior resistência mecânica e numa menor porosidade da rede de fibrina (Dhall et al., 1983). A fibrina reticulada, o produto final da coagulação, forma-se em torno das plaquetas e proporciona uma resistência às plaquetas hemostáticas primárias, dificultando mecanicamente a perda de sangue nos locais de lesão (Laurens et al., 2006).

O fibrinogénio desempenha várias funções durante a coagulação. A mais importante é como precursor da fibrina, que forma uma rede que constitui um componente crítico do coágulo sanguíneo. Além disso, o fibrinogénio tem outra importante função, que é a de se ligar às plaquetas, desenvolvendo interações plaquetárias (Marguerie et al., 1980). Os receptores do fibrinogénio foram encontrados em vários tipos de células e, portanto, não é apenas um fator crucial no processo de coagulação, mas também possui funções fisiológicas mais amplas (Carvalho, FA, Connell, S, Miltenberger-Miltenyi, G, 2010). Por exemplo, demonstrou-se que o fibrinogénio desempenha um papel na resposta inflamatória (Ugarova & Yakubenko, 2001).

2.8.2. Concentrações Fisiológicas de Fibrinogénio

O fibrinogénio é, de longe, o mais abundante dos fatores de coagulação. A sua concentração circulante varia em indivíduos saudáveis e há variação entre os intervalos normais utilizados por diferentes laboratórios hospitalares. Em crianças, as concentrações plasmáticas normais foram relatadas variando de 1,5 a 3,8 g/L (Haas, Fries, Velik-Salchner, Oswald, & Innerhofer, 2008). Em adultos, tal como já referido anteriormente, as concentrações plasmáticas normais foram relatadas, como sendo entre 1,5 a 4,0 g/L (Broomhead et al., 2016). Um estudo realizado com doentes idosos (≥ 75 anos), revelou que as concentrações plasmáticas apresentam flutuação de acordo com a estação. Ou seja, as concentrações plasmáticas de fibrinogénio foram 23% maiores nos seis meses mais frios em comparação com os meses de verão (Stout, RW, Crawford, 1991). Um estudo realizado com adultos, revelou que as concentrações de fibrinogénio são geralmente maiores em mulheres do que em homens (Nascetti et al., 2001). Durante a gravidez, o intervalo aumenta para 4-7 g/L (Bell, Rayment, Collins, & Collis, 2010), e concentrações até 8 g/L podem ser observadas durante o período peri-parto (Hansen, Andreassen, Salvig, & Hvas, 2011). Um estudo realizado com 169 mulheres com idades compreendidas entre 45-54 anos, revelou que as concentrações de fibrinogénio, também, aumentam no período pós-menopausa, sendo que podem encontrar-se concentrações pré-menopáusicas de 2,71 g/L e concentrações pós-menopausa de 3,00 g/L ($p=0,007$) (Woodward et al., 1997).

2.8.3. Concentrações Fisiopatológicas de Fibrinogénio

Além dessas variações fisiológicas, os aumentos no fibrinogénio plasmático podem ser observados como parte da reação de fase aguda que ocorre durante a inflamação, infeção, após cirurgia ou trauma subsequente (Thompson, Florentino-Pineda, Armstrong & Poe-Kochert, 2007). Além disso, as escolhas de estilo de vida (Balleisen, L, Bailey, J, Epping, PH, 1985) e doenças (ex. doença cardíaca coronária, angina ou acidente vascular cerebral) (Tracy et al., 1999) podem causar aumentos significativos nas concentrações de fibrinogénio. As altas concentrações de fibrinogénio plasmático demonstraram estar associadas a um risco aumentado de doença cardíaca coronária ou de enfarte do miocárdio, e manter baixas concentrações de fibrinogénio tem sido referido como objetivo terapêutico em doenças cardiovasculares (Ernst & Resch, 1995). No entanto, devido ao seu papel nos processos inflamatórios, o fibrinogénio parece ser um marcador de doença vascular em vez de um mediador (Reinhart, 2003). Podem ser

observados níveis de fibrinogénio marcados ou indetectáveis em doentes com deficiências de fibrinogénio congénitas ou adquiridas (Kreuz, W, Meili, E, Peter-Salonen, K, 2005). O termo “hipofibrinogenémia” geralmente é usado para se referir a um nível criticamente baixo de fibrinogénio plasmático e é definido como "uma deficiência de fibrinogénio no sangue". Isso implica um nível definido, abaixo do intervalo normal, mas não existe uma definição exata e baseada em evidências de uma concentração de fibrinogénio criticamente baixa. Foi realizado um estudo (Innerhofer & Kienast, 2010), em doentes com uma deficiência congénita de fibrinogénio, que revelou que os doentes parecem estar protegidos de eventos hemorrágicos espontâneos quando o fibrinogénio é substituído acima da concentração de 0,8-1,0 g/L. No entanto, quando existe o risco de perda sanguínea significativa nesses doentes, por exemplo, antes da cirurgia, recomenda-se uma maior concentração de fibrinogénio pré-operatória para evitar grandes hemorragias, mesmo em doentes em que todos os outros fatores de coagulação estejam presentes em níveis normais (Bolton-Maggs et al., 2004).

O valor de 1,0 g/L, foi definido, como sendo o valor limite, para se administrar o CFH ou CP. No entanto, este limiar de 1,0 g/L é baseado, em grande parte, num pequeno estudo de deficiência de fibrinogénio não congénita, no qual todos os quatro doentes desenvolveram hemorragia maciça, enquanto mostravam concentrações de fibrinogénio $< 0,8$ g/L (Ciavarella et al. 1987). Estudos mais recentes, em contexto de cirurgia, revelaram que o risco de hemorragia fica realmente aumentado quando as concentrações de fibrinogénio estão abaixo do intervalo de 1,5-2,0 g/L (Kozek-Langenecker, 2017). Em contexto de obstetícia, as concentrações plasmáticas de fibrinogénio abaixo de 2,0 g/L, possuem um valor preditivo positivo para a evolução da hemorragia pós-parto grave (HPP) de 100 % (Charbit et al., 2007). Além disso, um estudo sobre a relação entre as concentrações de fibrinogénio e a força do coágulo, sugeriu que as concentrações plasmáticas de fibrinogénio acima de 2,0 g/L, podem ser necessárias para atingir os parâmetros normais de força do coágulo (Harr et al., 2013). Num estudo retrospectivo de 1.133 doentes com trauma, foi identificado um nível limiar para concentração de fibrinogénio de 2,29 g/L. Acima deste nível, o risco de morte em 28 dias foi reduzido em 0,08 por cada aumento de unidade (g/L) na concentração de fibrinogénio (Hagemo et al., 2014). Esses dados sugerem que concentrações de fibrinogénio acima do limiar de 1,0 g/L podem ser necessárias para alcançar a hemostase em doentes com hemorragia adquirida e, portanto, sugerem que, em contexto de hemorragia adquirida, esses valores

devem ser superiores a 1,0 g/L. Isso, é importante, porque significa que a terapia com CFH, iniciada em doentes com níveis acima de 1,0 g/L pode ser efetiva para controlar a hemorragia. Numerosas orientações pré-2013 propunham uma concentração plasmática de fibrinogénio $\leq 1,0$ g/L, como valor limite para se iniciar a administração de CFH (Stainsby et al., 2006) (Spahn et al., 2007) (Gaarder, Naess, & Gaarder, 2008). As diretrizes mais recentes em trauma e hemorragia maciça, recomendam níveis mais altos. Por exemplo, as diretrizes europeias de trauma de 2013 até à data e a Sociedade Europeia de Anestesiologistas recomendam a administração de CFH, se as concentrações plasmáticas estiverem abaixo de 1,5-2,0 g/L em doentes com hemorragia (Kozek-Langenecker, 2017) (Kozek-Langenecker et al., 2013) (Spahn et al., 2013).

2.8.4. Estudos Pré-Clínicos com Haemocomplettan® P

2.8.4.1. Estudos *In Vitro* com Haemocomplettan® P

Durante a hemorragia contínua e a hemodiluição progressiva, o fibrinogénio é o primeiro fator a atingir níveis criticamente baixos ($< 1,0$ g/L) (Schlimp, Voelckel, Inaba, Maegele & Schöchl, 2013). Além disso, as soluções coloides sintéticas parecem prejudicar a polimerização da fibrina, reduzindo ainda mais a estabilidade do coágulo sanguíneo (Lorenzo, Calatzis, Welsch, & Heindl, 2006). Com base nestas observações, vários estudos *in vitro* foram realizados para avaliar o benefício terapêutico da administração de CFH, na correção dos graves problemas de coagulação resultantes da diluição do sangue. Em voluntários saudáveis, um grau de diluição de 60% das amostras de sangue resultou numa diminuição significativa nas CFH, TP e aPTT (Haas et al., 2008). Uma diluição de 60% também aumentou o tempo de formação de coágulo (TFC) FIBTEM e diminuiu a MCF (Lorenzo et al., 2006). Quando os fatores de coagulação diminuíram para $< 20\%$ - 30% dos valores normais, o início da coagulação também foi prejudicado. A adição de CFH, melhorou a MCF para os intervalos normais e o coágulo de fibrina resultante foi mais compacto em comparação com o coágulo poroso formado na ausência de fibrinogénio. A resposta ao CFH foi superior à observada com PFC (doses equivalentes de 15 ou 30 mL/kg num doente de 70 kg) ou com fator XIII (equivalente a 5000 UI num doente de 70 kg), uma vez que a administração de CFH levou à recuperação de todos os parâmetros da formação de coágulos. Por outro lado, com a administração só

do fator XIII ou com administração só de PFC, os resultados foram quase ineficazes (Haas et al., 2008).

2.8.4.2. Estudos de Farmacodinâmica

Os efeitos de Haemocomplettan[®] P (25, 50, 100 e 200 mg/kg) nas concentrações plasmáticas de fibrinogénio e na coagulação foram avaliados num estudo *in vivo* utilizando como modelo de ratos com sépsis induzida por lipopolisacarídeos associada a CID grave (Kaspereit, F, Doerr, B, Dickneite, 2004). Devido à CID grave, as concentrações de fibrinogénio diminuíram de 2,06 g/L para 0,16 g/L. A administração intravenosa de 25-200 mg/kg de CFH levou a um aumento significativo dependente da dose em concentrações plasmáticas de fibrinogénio e a uma normalização dos parâmetros. O CFH foi capaz de restaurar a coagulação associada à diminuição das concentrações de fibrinogénio na CID e diminuir a mortalidade induzida por sépsis às 6, 12 e 72 horas após a administração. Esta diminuição da mortalidade tornou-se significativa a uma dose de 200 mg/kg ($p < 0,05$) (Kaspereit F, Doerr B, Dickneite G, 2004).

2.8.4.3. Estudos de Toxicidade

O CFH foi testado quanto à toxicidade aguda por administração intravenosa de dose única em ratos e ratos (Beyerle et al., 2014). O exame clínico não revelou dados patológicos durante o período de observação de 14 dias. O ganho de peso corporal dos animais era normal. Nenhum dos animais morreu e o seu comportamento clínico foi normal. As autópsias não revelaram dados anatómicos/patológicos atribuíveis à dosagem de fibrinogénio. O CFH foi bem tolerado sem reacções adversas em ratinhos com doses até 1000 mg/kg e em ratos com doses até 300 mg/kg.

2.8.5. Estudos Clínicos de Farmacocinética com Haemocomplettan[®] P

2.8.5.1. Estudos de Farmacocinética com Haemocomplettan[®] P

Foi realizado um ensaio de fase I para avaliar as características farmacocinéticas do Haemocomplettan[®] P em seis doentes com deficiência primária de fibrinogénio

(afibrinogenémia congénita ou hipofibrinogenémia congénita grave) (Kreuz et al., 2005). Os doentes foram tratados com uma única dose de 70 mg/kg de CFH. As amostras de sangue foram reunidas antes da administração e depois às 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 e 48 horas e 4, 7 e 10 dias após a administração. O tempo de semi-vida do fibrinogénio foi de 2,7 a 3,6 dias, o que está em conformidade com os dados na literatura (Kreuz et al., 2005), e a recuperação *in vivo* foi de 54,1-60,0%. Após a administração de uma dose de peso corporal de 1 mg/kg, observou-se um aumento na concentração plasmática de fibrinogénio de cerca de 0,011 a 0,019 g/L. A concentração máxima de fibrinogénio ocorreu aos 40 min., após a administração. De acordo, com as diretrizes de transfusão publicadas pela Cruz Vermelha Americana, a farmacocinética do fibrinogénio administrado exogenamente é idêntica à proteína endógena, seguindo o mesmo mecanismo de distribuição e metabolismo que as próprias proteínas do corpo (American Association of Blood Banks, 2013). A administração de CFH conduziu a uma rápida correção de valores de tempo de aPTT e de trombina (TT) previamente prolongados e a um aumento acentuado de valores de TP previamente muito baixos para níveis quase normais dentro de 1 dia de administração (Kreuz et al., 2005).

Um estudo de fase II foi realizado em 15 doentes com afibrinogenémia (fibrinogénio plasmático < 0,2 g/L). Os doentes foram tratados com uma única dose de Haemocomplettan[®] P, calculada a 70 mg/kg de peso corporal (Manco-Johnson et al., 2009). Foram reunidas amostras de sangue antes da administração e 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 e 48 horas e 4, 6, 9 e 13 dias após a administração. O tempo de semi-vida do fibrinogénio foi de 2,3-4,9 dias. A recuperação *in vivo* foi de 52,5-97,4%. Após a administração de 1 mg/kg de CFH, observou-se aumento da concentração plasmática de fibrinogénio entre 0,013-0,027 g/L e a concentração máxima de fibrinogénio ocorreu aos 30 minutos após a administração.

Para avaliar o coágulo à base de fibrina, sem contribuição de plaquetas, foi realizada uma análise de EXTEM (*Extrinsic activation Test* (ROTEM[®] Sigma)) no plasma, para medir as alterações na MCF antes e após a administração de CFH. A força do coágulo mostrou aumentar significativamente entre a linha de base (0 mm) e 1 hora após a administração (6,5-16,5 mm), sugerindo a eficácia hemostática do produto.

2.8.5.2. Ensaios Controlados Aleatórios com Haemocomplettan[®] P

Foi realizado um ensaio randomizado, prospetivo e controlado por placebo para investigar o uso de CFH como terapia hemostática de 1ª linha em doentes submetidos a cirurgia de reposição aórtica eletiva (Rahe-meyer et al., 2013). Os doentes receberam CFH (grupo concentrado de fibrinogénio $n = 29$) ou placebo (grupo placebo; $n = 32$). Os doentes do grupo CFH, receberam uma dose mediana de CFH de 8 g (intervalo interquartil [IQR] 6-9 g). Antes da cirurgia, estes doentes apresentavam uma concentração média de fibrinogénio plasmático de $3,04 \pm 0,99$ g/L. Esse valor diminuiu para $2,60 \pm 0,48$ g/L, mas no final da cirurgia, subiu para $3,43 \pm 0,74$ g/L, 24 horas após a cirurgia. Para doentes do grupo placebo, o fibrinogénio plasmático médio foi de $2,89 \pm 0,63$ g/L (pré-cirurgia), $1,89 \pm 0,34$ g/L (imediatamente após a cirurgia) e $3,33 \pm 0,54$ g/L (24 horas após a cirurgia). As concentrações de fibrinogénio foram semelhantes nos dois grupos no período de pré-cirurgia. No entanto, imediatamente após a cirurgia, a concentração de fibrinogénio foi significativamente maior no grupo com CFH ($p < 0,001$). Embora a concentração de fibrinogénio tenha sido maior no final da cirurgia, em comparação com o grupo placebo, esse aumento foi apenas transitório (menos de 24 horas). Depois de 24 horas, os níveis de fibrinogénio foram semelhantes em ambos os grupos devido à reação de fase aguda que leva a um aumento na concentração de fibrinogénio.

Outro ensaio controlado randomizado investigou a eficácia da terapia hemostática guiada por análises convencionais de coagulação ou por testes “point-of-care” (POC) em doentes submetidos a cirurgia cardíaca (Weber et al., 2012). Os grupos de doentes, tanto no convencional ($n = 50$) como no POC ($n = 50$), receberam CFH (25-50 mg/kg) como parte da sua terapia hemostática. No período pré-operatório, os doentes do grupo convencional apresentaram uma concentração plasmática média de fibrinogénio de 3,59 g/L (IQR 2,99-4,41 g/L) em comparação com 3,51 g/L (3,07-3,95) no grupo POC. Após a admissão na unidade de terapia intensiva (UTI), os níveis de fibrinogénio diminuíram em ambos os grupos (grupo convencional: 2,29 g/L [1,81-2,68], grupo POC: 1,97 g/L [1,76-2,32]). Após 24 horas, as concentrações aumentaram para 3,25 g/L (2,73-3,82) e 2,88 g/L (2,36-3,51) nos grupos convencional e POC, respetivamente. Em ambos os grupos, não houve diferenças no nº de doentes que receberam CFH ou na dose média administrada. As concentrações plasmáticas de fibrinogénio para todos os doentes, independentemente da intervenção recebida, estavam a aproximar-se dos níveis pré-

operatórios 24 horas após a admissão na UTI, indicando que a terapia com CFH a curto prazo, não leva a um aumento prolongado da concentração plasmática de fibrinogénio.

Teoricamente, a administração profilática de CFH pode reduzir a hemorragia pós-operatória após cirurgia cardíaca. O efeito da administração de fibrinogénio profilático na hemorragia após a cirurgia eletiva de *bypass* da artéria coronária foi avaliado em 20 doentes num estudo prospetivo e randomizado (Karlsson, M, Ternstrom, L, Hyllner, M, 2009). Os doentes que receberam 2 g de CFH antes da cirurgia constituíram o grupo FIB e os que não receberam CFH constituíram o grupo controlo. A administração de 2 g de CFH aumentou os níveis plasmáticos de fibrinogénio em 0,6 +/- 0,2 g/L. Não houve eventos adversos clinicamente detetáveis de administração de fibrinogénio. A administração de CFH reduziu a perda de sangue pós-operatória em 32% (565 +/- 150 vs. 830 +/- 268 ml / 12 h, $p = 0,010$). A concentração de hemoglobina foi significativamente maior 24 h após a cirurgia no grupo FIB (110 +/- 12 versus 98 +/- 8 g/L, $p = 0,018$). A administração de CFH profilático não influenciou a hemóstase pós-operatória global. Em conclusão, neste estudo, a administração de CFH pré-operatório reduziu a hemorragia após cirurgia, sem evidência de hipercoagulabilidade pós-operatória.

2.8.6. Segurança e Considerações relativas a PFC, CP e Haemocomplettan® P

Tal como já referido anteriormente, os dados de vigilância ao longo de 27 anos forneceram evidências do registro confiável da eficácia e segurança do produto (Solomon et al., 2015). Existem três opções principais para a administração de fibrinogénio: PFC (plasma terapêutico), CP e CFH. A administração de PFC ou CP para a reposição de fibrinogénio plasmático tem várias questões de segurança associadas (Levy, Welsby & Goodnough, 2014). Existe o risco de transmissão do vírus associada a PFC e a CP não inibidos por vírus (American Association of Blood Banks, 2013) (Duguid et al., 2004).

Uma vez solicitado o PFC, pode levar até uma hora para estar pronto para administrar, devido à necessidade de compatibilidade ABO e ao descongelamento. Existe um risco de sobrecarga de fluidos, associado à transfusão (Levy et al., 2014). A concentração relativamente baixa de fibrinogénio no plasma terapêutico significa que os níveis de fibrinogénio alvo, para além da concentração do plasma terapêutico utilizado, não são possíveis. Além disso, a hipocalcémia pode resultar da transfusão de grandes volumes de PFC (Stainsby et al., 2006). O PFC apresenta o risco de síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão

(TRALI) e outras reações agudas imunologicamente mediadas (American Association of Blood Banks, 2013). O PFC único e não-agrupado e o CP contêm variáveis concentrações de fibrinogénio, devido a diferenças fisiológicas entre doadores e disparidades entre instituições e processos de produção, levando a incertezas quanto à dose aplicada (Levy et al., 2014). Há uma falta de evidências de alta qualidade para apoiar o uso clínico de PFC ou CP, apesar do uso a longo prazo (Yang, Stanworth, & Baglin, 2012). A concentração de fibrinogénio do PFC é de cerca de 1-3 g/L (O. M. Theusinger et al., 2011) em contraste a uma concentração consistente de 20 g/L em CFH. Um amplo intervalo de concentrações foi descrito para CP (de 3,5 a 77,6 g/L (Nascimento, Goodnough & Levy., 2014)), dificultando a administração de uma dose controlada deste agente hemostático. Embora o CP, às vezes, seja considerado como semelhante ao CFH, por oferecer uma maior concentração de fibrinogénio do que o PFC, o tempo total necessário para administrar o CP é significativamente prolongado devido ao tempo necessário para a obtenção de unidades correspondentes e ao descongelamento (Levy et al., 2014). O uso do Haemocomplettan® P aborda muitas das limitações do PFC e do CP. O CFH pode ser administrado rapidamente e em pequenos volumes, é inativado viralmente como padrão, tem um perfil de segurança bem estabelecido, é um produto purificado e pode ser usado para fornecer uma dose padronizada de fibrinogénio (Levy et al., 2014). Além disso, o Haemocomplettan® P permite a substituição específica de fibrinogénio em doentes com deficiência de fibrinogénio. Devido à seleção cuidadosa dos doadores, ao rastreio extensivo do plasma humano para o fracionamento, bem como às etapas de remoção e inativação do vírus no processo de produção, o Haemocomplettan® P fornece um histórico de segurança do vírus que é demonstrado pela validação de vírus e vigilância pós-comercialização (Solomon, Groner, Ye & Pendrak, 2015). Ao contrário do PFC, o Haemocomplettan® P não requer associação ABO (Levy et al., 2014). As questões da compatibilidade ABO e descongelamento levam a um longo atraso até que o produto possa ser administrado. Pode levar mais de 90 minutos para que o PFC seja verificado, descongelado e transportado até ao doente (Levy et al., 2014). O uso de PFC aumenta o risco de sobrecarga de volume e suas complicações associadas, incluindo *stress* respiratório e insuficiências renais (Stanworth, 2007). Num estudo, a administração de PFC, levou à sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO) em quase 5% dos doentes (Narick, Triulzi & Yazer, 2012). Também existe um risco de eventos adversos, como reações alérgicas, eventos trombóticos, transfusões (TRALI) e de toxicidade renal

associada ao uso de CP e de PFC (Duguid et al., 2004) (American Association of Blood Banks, 2013) (Stanworth, 2007).

2.8.7. Efeitos Adversos

As reações adversas relatadas em indivíduos que recebem CFH incluem reações alérgicas com eventos associados, como calafrios, febre, náuseas e vômitos. A administração de CFH, também, tem sido associada a eventos tromboembólicos, incluindo enfarte do miocárdio, embolia pulmonar e trombose venosa profunda. No entanto, o tromboembolismo também foi relatado em doentes com deficiência congénita de fibrinogénio sem qualquer administração de fibrinogénio (CSL Behring, 2014).

2.8.8 Farmacovigilância Pós-Comercialização de Haemocomplettan® P

Uma análise dos dados de segurança pós-comercialização e dos estudos clínicos publicados sobre o uso de Haemocomplettan® P ao longo de um período de 27 anos indicou que o potencial trombogénico do CFH é baixo e que o CFH exibe um perfil de segurança bastante promissor (Solomon et al., 2015) (Dickneite, Pragst, Joch & Bergman, 2009). Entre 1 de janeiro de 1986 e 3 de dezembro de 2013, foram distribuídos 2.611.294 g de CFH (dose padrão de 4 g). Um total de 106 casos que incluíram 383 reações adversas de fármacos (RADs) suspeitas foram recebidos de todo o mercado (uma média de 1 relatório por cada 6.200 doses padrão) (Solomon et al., 2015).

2.9. Haemocomplettan[®] P na Deficiência Adquirida de Fibrinogénio

2.9.1. Eficácia do CFH na Deficiência de Adquirida de Fibrinogénio

Evidências sugerem que a administração de CFH, mesmo em doentes sem concentrações de fibrinogénio criticamente baixas, mas que requerem transfusão, tem o potencial de controlar a hemorragia e aumentar a prevenção de terapia usando componentes de sangue alogénicos. Uma revisão sistemática de 6 estudos, de doentes cirúrgicos de vários contextos clínicos (total n = 248) revelou que o CFH teve o efeito benéfico de reduzir a incidência de transfusões alogénicas (risco 0,47;95% [IC]) (Yang, Stanworth & Baglin, 2012). Vários estudos, incluíram o CFH como parte de um algoritmo hemostático multi-tratamento, refletindo a prática clínica do mundo real (Kozek-Langenecker, 2017).

2.9.1.1 Eficácia do CFH na Cirurgia Cardiovascular

Há evidências que mostram o benefício da reposição com CFH como terapia hemostática de 1ª linha em doentes com CEC (Circulação Extracorpórea). A eficácia do CFH foi demonstrada num estudo randomizado e controlado por placebo de doentes submetidos à cirurgia de substituição aórtica (Rahe-meyer et al., 2013) (Bell et al., 2010). O CFH ou placebo foi administrado como terapia de 1ª linha a doentes com hemorragia clinicamente relevante após a descontinuação da CEC e reversão de heparina (terapia de anticoagulação). Todos os doentes com MCF FIBTEM abaixo do alvo alto-normal de 22 milímetros receberam CFH, mesmo que FIBTEM MCF estivesse dentro do intervalo normal (Lang et al., 2005) (ou seja, todos os doentes com FIBTEM MCF maiores que 9 mm mas abaixo de 22 mm receberam CFH). Neste regime de dosagem individualizado, o MCF alvo de alto padrão, equivalente a uma concentração plasmática de fibrinogénio de aproximadamente 3,6 g/L (Rahe-Meyer et al., 2009) ,foram selecionados nesta população de doentes para obter hemóstase efetiva, reduzir a hemorragia pós-operatória e diminuir o uso de produtos de sangue alogénicos, pois há evidências de que a firmeza do coágulo aumenta com a concentração de fibrinogénio ao longo do intervalo normal e até 9,44 g/L (Dempfle et al., 2008).

A dose mediana de CFH administrada por doente foi de 8 g (Rahe-meyer et al., 2013) (Rahe-Meyer et al., 2013). Os requisitos globais de transfusão foram menores no grupo do CFH do que no grupo placebo (mediana de 2 U vs. 13 U de produtos de sangue alogénicos transfundidos, $p < 0,001$). Foi obtida uma evasão completa de produtos sanguíneos alogénicos em 45% dos doentes que receberam CFH em comparação com 0% dos doentes que receberam placebo ($p < 0,001$) (Rahe-meyer et al., 2013). As transfusões medianas por doente de GV, PFC e plaquetas foram significativamente reduzidas para os doentes que receberam CFH (Rahe-meyer et al., 2013). O CFH reduziu a taxa de hemorragia intra-operatória em 48,3 g/5 min (41,6% de redução), em comparação com um ligeiro aumento de 0,4 g/5 min (aumento de 0,3%) após placebo ($p < 0,001$) (Niels Rahe-Meyer et al., 2013). Um estudo realizado em doentes com cirurgia cardíaca coagulopática, avaliou a eficácia da terapia hemostática guiada por análises de coagulação convencionais ou teste de POC (Weber et al., 2012), e incluiu CFH (25-50 mg/kg de peso corporal) como um dos tratamentos administrados a doentes com hemorragia difusa, após a reversão da heparina. Cerca de 60% dos doentes em cada grupo receberam CFH durante o estudo, sem diferença observada entre as doses médias (dose média de 2 g em ambos os grupos). Outras terapias hemostáticas administradas durante o estudo foram CCP, PFC, concentrado de plaquetas, fator XIII ou fator VIIa recombinante (rFVIIa). Os doentes tratados com o algoritmo POC foram expostos a menos transfusões de eritrócitos embalados (mediana 3U versus 5U, $p < 0,001$) e PFC (0U vs. 5U; $p < 0,001$) do que aqueles tratados de acordo com o algoritmo convencional. A terapia guiada por POC também foi associada ao melhor resultado clínico, incluindo menor mortalidade durante um acompanhamento de 6 meses e redução dos custos médios por doente.

Num estudo retrospectivo, 39 doentes com hemorragia difusa após a cirurgia cardíaca envolvendo Cirurgia cardiopulmonar *bypass* (CPB) receberam CFH com o objetivo de atingir um FIBTEM alvo de 22 mm. Em resposta a uma dose média de CFH de 6,5 g, a concentração média de fibrinogénio plasmático aumentou de 1,9 a 3,6 g/L (C. Solomon et al., 2010). Houve um aumento correspondente no FIBTEM MCF médio de 10 a 21 mm. Além de aumentar as concentrações plasmáticas de fibrinogénio, o CFH contribuiu para a cessação sanguínea e em 35 doentes (90%), não foi necessária transfusão de PFC ou plaquetas após a terapia com CFH.

A administração de CFH também foi recomendada num algoritmo de tratamento para administração de coagulação baseada em concentrado de fatores de coagulação em

doentes submetidos à cirurgia cardiovascular (Gorlinger et al., 2011). O algoritmo recomenda que o fibrinogénio seja administrado como terapia de 1ª linha para hemorragia difusa após reversão da heparina, se a firmeza do coágulo for baixa nos ensaios ROTEM® FIBTEM e EXTEM. Num estudo de 3.865 doentes, a implementação deste algoritmo reduziu significativamente a percentagem de doentes que receberam transfusão de PFC de 19,4% para 1,1% ($p < 0,0001$) (Gorlinger et al., 2011). Houve, também, uma redução significativa na percentagem de doentes que receberam qualquer produto de sangue alogénico (52,5 vs. 42,2%; $p < 0,0001$). A incidência de eventos adversos tromboticos/tromboembólicos compostos diminuiu significativamente (3,19 vs. 1,77%; $p = 0,0115$). A dose de CFH variou entre 25 e 75 mg/kg de peso corporal.

2.9.1.2. Eficácia do CFH no Trauma

Vários estudos retrospectivos, revelaram evidências de efeitos benéficos do tratamento com CFH guiada por testes de coagulação de viscoelasticidade, POC (realizados em dispositivos ROTEM® ou TEG®) em contexto de trauma (Kozek-Langenecker, 2017). Um algoritmo para o tratamento de doentes com trauma, recomenda que o CFH seja administrado como tratamento de 1ª linha para doentes com baixa força de coágulo à base de fibrina (Schöchl, Schlimp & Voelckel, 2013). Dois estudos, demonstraram que essa abordagem ao tratamento de doentes com trauma pode estar associada a taxas de sobrevivência favoráveis e à transfusão reduzida de produtos de sangue alogénico. No 1º estudo, a mortalidade entre 131 doentes tratados de acordo com o algoritmo, foi menor do que a mortalidade prevista pela gravidade da lesão traumática (TRISS - Trauma Injury Severity Score), 24,4% versus 33,7%, respetivamente, $p = 0,032$) ou pelo índice revisto de classificação da gravidade da lesão (RISC - Revised Injury Severity Classification); 28,7%, $p > 0,05$) (Schöchl et al., 2010). A dose mediana de CFH durante as primeiras 24 horas foi de 7 g. No 2º estudo, 80 doentes tratados de acordo com um algoritmo baseado em concentrado de fator de coagulação guiada por tromboelastometria (com base no CFH como terapia de 1ª linha e no CCP como 2ª linha) receberam uma dose mediana de fibrinogénio de 6 g. Este grupo foi comparado com 601 doentes que receberam PFC, mas não CFH ou CCP. A transfusão de GV foi evitada numa percentagem significativamente maior de doentes tratados com o algoritmo, em comparação com aqueles que receberam PFC (29% vs. 3%, $p < 0,001$) (Schöchl et al., 2011). Os doentes tratados de acordo com o algoritmo, apresentaram uma taxa de

mortalidade ligeiramente menor do que os tratados com FFC, embora este resultado não tenha atingido significância estatística (7,5% versus 10,0%, $p = 0,69$).

Innerhofer et al. (2013), relatou um estudo de doentes com trauma tratados com concentrado de PFC adicional ($n = 78$). Os doentes que só receberam concentrados de fatores de coagulação, receberam significativamente menos unidades de CGV (2 vs. 9U, $p < 0,001$) e plaquetas (0 vs. 1U, $p < 0,001$). Os autores concluíram que os concentrados de fatores de coagulação sózinhos conseguem ser efetivos na correção da coagulopatia, ao mesmo tempo que reduzem a exposição a produtos de sangue alogénicos.

2.9.1.3. Eficácia do CFH no Transplante de Fígado

Os dados sugerem que o CFH é eficaz no tratamento da coagulopatia durante o transplante hepático. Um algoritmo de tratamento, para terapia de coagulação baseada em concentrado de fatores de coagulação recomenda a administração de CFH como terapia prócoagulante de 1ª linha com base em medidas de tromboelastometria (isto é, baixa firmeza de coágulo nos ensaios EXTEM e/ou FIBTEM) (Görlinger, 2006). Num estudo de doentes submetidos a transplante de fígado, o CFH foi introduzido como terapia hemostática de 1ª linha e administrado de acordo com os resultados do teste ROTEM® FIBTEM (Noval-Padillo et al., 2010). Os resultados de transfusão foram comparados antes ($n = 59$) e após ($n = 20$) o sistema ser introduzido. Após a introdução de testes móveis e a transfusão de fibrinogénio guiada por FIBTEM, as TGV, PFC e plaquetas foram reduzidas em 54%, 66% e 53%, respetivamente (Noval-Padillo et al., 2010). Esses dados sugerem, que o CFH tem potencial para reduzir a exposição a produtos de sangue alogénicos neste contexto clínico. Uma análise retrospectiva de 266 doentes com transplante hepático avaliou os eventos de segurança naqueles que receberam concentrados de fator de coagulação (CFH e/ou CCP; $n = 156$) como parte de um algoritmo baseado em ROTEM® e aqueles que não o fizeram ($n = 110$) (Kirchner et al., 2014). O estudo revelou que não houve diferença significativa no número de eventos trombóticos, tromboembólicos e isquémicos observados nos dois grupos (11/156 doentes vs. 5/110; $p = 0,31$).

2.9.1.4. Eficácia do CFH na Hemorragia Pós-Parto (HPP)

A reposição de fibrinogénio foi proposta num algoritmo para o controlo hemostático de HPP, como sendo o 1º passo de tratamento pró-coagulante após administração de ácido tranexâmico (Annecke et al., 2010). O CFH demonstrou corrigir a hipofibrinogenémia e controlar a hemorragia em doentes com HPP. Em vários casos ($n = 6$), o CFH foi administrado a doentes com HPP, além de produtos de sangue alogénicos. A concentração média de fibrinogénio plasmático aumentou de 0,8 g/L para 1,8 g/L em resposta a uma dose mediana de 3 g de CFH (Bell, Rayment, Collins, & Collis, 2010). Os autores, concluíram que o CFH ajudou a controlar a hemorragia, apesar do consumo contínuo e da diluição. Esses dados, sugerem um papel para a terapia de reposição de fibrinogénio como um passo inicial importante no controlo hemostático da HPP, uma abordagem que foi defendida em um algoritmo de terapia HPP proposto (Annecke et al., 2010). Num estudo separado de Wikkelsø et al. (2015), doentes com HPP grave foram randomizados para receber uma dose única de 2 g de CFH ($n = 124$) ou placebo ($n = 125$). A dose de 2 g de CFH foi administrada a todos os doentes. A administração de CFH aumentou significativamente a concentração de fibrinogénio em comparação com o placebo em 0,40 g/L ($p = 0,002$).

2.9.2. Segurança do CFH na Deficiência Adquirida de Fibrinogénio

O perfil de segurança e tolerabilidade do CFH demonstrou consistentemente ser favorável na cirurgia cardiovascular. Um estudo de 3.865 doentes com cirurgia cardiovascular, mostrou que a introdução de um algoritmo incorporando CFH e CCP, como terapia para hemorragia difusa diminuiu significativamente a incidência de eventos tromboticos/tromboembólicos de 3.19 % para 1.77 % ($p = 0.0115$) (Gorlinger et al., 2011). Não houve mudança significativa na mortalidade, apesar da previsão de um aumento da mortalidade devido à alteração das características do doente, incluindo o aumento da idade e a proporção de casos de emergência, após a implementação do algoritmo. As doses de CFH variaram entre 25 e 75 mg/kg de peso corporal. A segurança do CFH também foi estudada num estudo randomizado e controlado por placebo de 61 doentes submetidos a cirurgia de reposição da válvula aórtica (Rahe-meyer et al., 2013). Para doentes no grupo CFH ($n = 29$), foi administrada uma dose mediana de 8 g de CFH. As incidências de eventos emergentes e graves foram semelhantes em ambos os grupos, e nenhum desses eventos foi considerado como relacionado à medicação do estudo. Um evento tromboembólico potencial foi relatado no grupo CFH, em comparação com dois no grupo placebo. Nenhuma transmissão viral foi relatada no estudo. Num estudo

randomizado e controlado de doentes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) (n = 10), a administração profilática de 2 g de CFH antes da cirurgia não foi associada a eventos adversos clinicamente detectáveis (Karlsson et al., 2009). Um enfarte do miocárdio peri-operatório foi relatado no grupo controlo, em comparação com nenhum no grupo CFH. Não houve diferenças significativas entre os grupos em níveis de creatinina ou enzimas hepáticas. Num estudo de 39 doentes com hemorragia após CPB, os doentes receberam uma dose média de 6,5 g de CFH. Não houve trombose venosa, eventos isquémicos arteriais ou óbitos durante o período de estudo (Solomon et al., 2010).

2.9.3. Prática Clínica - Doses e Administração do Haemocomplettan® P

A dosagem e a duração da terapia de reposição dependem da gravidade, da localização e da extensão da hemorragia, assim como da condição clínica do doente. O nível funcional de fibrinogénio deve ser determinado para calcular a dosagem individual e a quantidade e a frequência de administração devem ser determinadas individualmente por meio de uma medição regular do nível de fibrinogénio plasmático do doente (CSL Behring, 2014). As concentrações de fibrinogénio plasmático consideradas normais são de 1,5-4,5 g/L. Para a hemorragia peri-operatória, geralmente 2g (ou 30 mg/kg de peso corporal) são administrados, com administrações subsequentes. Em caso de hemorragia grave e em contexto de obstétrica, podem ser necessárias grandes quantidades (4-8 g) de CFH. Em caso de procedimentos cirúrgicos ou de tratamento de um episódio hemorrágico, a dose deve ser calculada da seguinte forma: (CSL Behring, 2014):

$$\text{Dose de fibrinogénio mg/Kg de peso corporal} = \frac{[\text{nível-alvo a atingir (g/L)} - \text{nível medido (g/L)}]}{0,017 \text{ (g/L por mg/Kg de peso corporal)}}$$

Usando o teste de POC (teste de “*point-of-care*”), a dose de fibrinogénio a administrar pode ser calculada da seguinte forma: (Rahe-meyer et al., 2013):

$$\text{Dose de fibrinogénio (g)} = [\text{Alvo FIBTEM MCF} - \text{atual FIBTEM MCF (mm)}] \times [\text{peso corporal (Kg)/70}] \times 0,5 \text{ g/mm}$$

3. Conclusões

Há um crescente reconhecimento e evidências substanciais, que revelam que o fibrinogénio desempenha um papel crítico na formação do coágulo, na redução da perda de sangue e, por conseguinte, na redução da transfusão e consequente mortalidade.

Com base em indicações clínicas, é difícil prever os doentes que irão beneficiar com a suplementação de fibrinogénio e, portanto, não se prevê um benefício em tratar aqueles que não são hipofibrinogénémicos. Por conseguinte, parece lógico tratar doentes em que a hipofibrinogénemia contribui para a hemorragia em curso. Doentes com hemorragias são propensos a desenvolver baixos níveis de fibrinogénio e uma polimerização anormal da fibrina, sendo essencial uma reposição de fibrinogénio. Portanto, uma rápida intervenção é necessária, e a terapia com CFH é indispensável no controlo da hemorragia das diversas formas de hemorragia. Níveis normais de fibrinogénio são fundamentais para uma hemostase eficaz, sendo que este é o primeiro fator de coagulação a diminuir numa hemorragia severa.

O controlo da hemorragia peri-operatória envolve múltiplas avaliações e estratégias para garantir o atendimento adequado ao doente. Inicialmente, é importante identificar os doentes com risco aumentado de hemorragia peri-operatória. Em seguida, devem ser empregues estratégias para corrigir a anemia pré-operatória e para estabilizar a macrocirculação e a microcirculação para otimizar a tolerância do doente com hemorragia. Finalmente, as intervenções direcionadas devem ser usadas para reduzir a hemorragia intra-operatória e pós-operatória, e assim evitar a morbidade e mortalidade subsequentes. O objetivo dessas diretrizes atualizadas é fornecer aos profissionais de saúde uma visão geral das evidências mais recentes para ajudar a melhorar a gestão clínica dos doentes. A implementação de algoritmos de tratamento hemostático reduz taxas de transfusão sanguínea e melhora o prognóstico.

A coagulopatia adquirida ocorre, quando se interrompe o normal funcionamento do sistema hemostático, como por exemplo no decorrer de uma cirurgia extensiva. A hemorragia não controlada é responsável por muitas mortes precoces em doentes com trauma. A transfusão maciça é frequentemente usada para tratar hemorragias descontroladas. A hemodiluição retarda a propagação do coágulo e diminui a força do coágulo, na medida em que prejudica a transformação do fibrinogénio em fibrina e pode

aumentar a fibrinólise (um coágulo de fibrina pouco estabilizado é menos elástico e também menos resistente à fibrinólise). Além disso, a transfusão maciça não restaura a hemostase normal e, de fato, pode levar a mais desequilíbrios hemostáticos. As estratégias de ressuscitação restritivas dos líquidos estão associadas a períodos mais curtos de internamento e a uma menor mortalidade. A reposição de fibrinogénio para corrigir a deficiência de fibrinogénio induzida por coagulopatia dilucional em trauma precoce, pode ser uma abordagem eficaz no tratamento de choque hemorrágico com risco de vida.

A hipofibrinogenémia é comum em trauma maior e é um problema quase universal nos doentes com baixo nível de Hb. Além disso, a reposição rápida com CFH ou CP deve ser considerada uma prioridade clínica na hemorragia grave de trauma. Podem ocorrer deficiências devido a perda de fibrinogénio (através de perda de sangue), consumo, diluição, hiperfibrinólise ou síntese prejudicada. A saturação de receptores de fibrinogénio em plaquetas e o início normal do coágulo *in vitro* é conhecida por concentrações de fibrinogénio em ou abaixo do limite de 1.0 g/L. No entanto, os estudos mostraram que a força do coágulo aumenta com o aumento da concentração de fibrinogénio ao longo e acima do intervalo normal, sem evidência de um limite acima do qual a força do coágulo não aumenta mais (10 g/L) (Dempfle et al., 2008). Portanto, mesmo para indivíduos com uma concentração de fibrinogénio dentro do intervalo normal, a força do coágulo pode não estar no seu máximo e ainda pode ser aumentada pela administração de CFH. A ampla faixa dinâmica em relação à qual o CFH é efetivo no aumento da força do coágulo pode refletir a capacidade do CFH para compensar deficiências noutras partes do sistema hemostático, como perda de plaquetas ou outros fatores de coagulação. O CFH como terapia hemostática de 1ª linha mostrou-se eficaz no controlo da hemorragia e na redução do uso de produtos sanguíneos alogénicos em vários estudos realizados neste contexto. O uso precoce de CFH em 1ª linha é eficaz e recomendável, especialmente na reversão da coagulopatia induzida por trauma, utilizando CFH em 1ª linha, tal como se veio demonstrar muito recentemente (2017) num estudo denominado de RETIC (*Reversal of trauma-induced coagulopathy*).

Existem três opções principais para a administração de fibrinogénio: PFC (plasma terapêutico), CP e CFH. A administração de PFC ou CP para a reposição de fibrinogénio plasmático tem várias questões de segurança associadas e existe o risco de transmissão do vírus associada a PFC e a CP não inibidos por vírus. O CFH é mais seguro, na medida em que sofreu um processo de pasteurização e inativação/redução de vírus.

Uma vez solicitado o PFC e o CP, pode levar até uma hora para estar pronto para administrar, devido à necessidade de compatibilidade ABO e ao descongelamento. Já o CFH pode ser mais rapidamente administrado, pois pode ser armazenado à temperatura ambiente e a sua reconstituição é muito rápida.

A concentração relativamente baixa de fibrinogénio no plasma terapêutico (a concentração de fibrinogénio do PFC é de cerca de 1-3 g/L e do CP de 3,5 a 77,6 g/L), faz com que, para se conseguir atingir os níveis de fibrinogénio alvo desejados, se tenha que administrar um volume muito grande e excessivo de plasma terapêutico. Os níveis de fibrinogénio alvo desejáveis não são atingidos rapidamente, para além de que existe um risco de sobrecarga de fluidos, associado à transfusão. Além disso, a hipocalcémia pode resultar da transfusão de grandes volumes de PFC. Com a administração de CFH (dado que é uma formulação concentrada de fibrinogénio - 20 g/L), os níveis alvo desejados de fibrinogénio são atingidos muito mais depressa e sem o problema de sobrecarga de fluídos.

O PFC único e não-agrupado e o CP contêm variáveis concentrações de fibrinogénio, devido a diferenças fisiológicas entre doadores e disparidades entre instituições e processos de produção, levando a incertezas quanto à dose aplicada e a dificuldades na administração de uma dose controlada deste agente hemostático. Em contraste, temos o CFH com uma concentração consistente de fibrinogénio.

Em conclusão, o uso do Haemocomplettan® P supera muitas das limitações do PFC e do CP. O CFH pode ser administrado rapidamente e em pequenos volumes, é inativado viralmente como padrão, tem um perfil de segurança bem estabelecido, é um produto purificado e pode ser usado para fornecer uma dose padronizada de fibrinogénio. Além disso, o Haemocomplettan® P permite a substituição específica de fibrinogénio em doentes com deficiência de fibrinogénio.

Uma preocupação significativa relativamente ao uso de CFH, é o potencial para complicações tromboembólicas subsequentes. No entanto, os dados de estudos pré-clínicos em animais, um estudo de farmacovigilância recentemente publicado, grandes estudos observacionais e uma revisão sistemática sugerem que não há risco aumentado de complicações tromboembólicas associadas à transfusão de CFH (Solomon C. et al, 2015) (Schöchl H. et al., 2010) (Lin D. M. et al., 2013). Além disso, não há evidências de que, mesmo com grandes doses de suplementação de fibrinogénio, os níveis plasmáticos de fibrinogénio excedam o que seria esperado após trauma grave (Curry, N., 2015)

(Schlimp CJ, et al, 2016). É imperativo que ensaios robustos e clinicamente relevantes sejam realizados para investigar as estratégias de substituição do fibrinogénio em trauma grave.

4. Referências Bibliográficas

- Adams, R. L. C., & Bird, R. J. (2009). Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: Relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology*, 14(5), 462–470.
- Alizadeh Ghavidel, A., Mirmesdagh, Y., Samiei, N., & Gholampour Dehaki, M. (2014). Haemostatic Role of TachoSil Surgical Patch in Cardiac Surgery. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, 6(2), 91–95.
- American Association of Blood Banks. (2013). *Circular of Information for the Use of Blood and Blood Components*.
- American College of Surgeons. (2013). Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 1–392.
- American Society of Anesthesiologists. (2015). *Practice guidelines for perioperative blood management: an update report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Perioperative Blood Management*. *Anesthesiology* (Vol. 122), Nº 2
- Annecke, T, Geisenberger, T, Kurzl, R, et al. (2010). Algorithm-based coagulation management of catastrophic amniotic fluid embolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 21, 95–100.
- Austin, S. K. (2013). Haemostasis. *Medicine*, 41(4), 208–211.
- Bajardi, G., Pecoraro, F., & Mirabella, D. (2009). Efficacy of TachoSil® patches in controlling Dacron suture-hole bleeding after abdominal aortic aneurysm open repair. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 4(1), 60.
- Balleisen, L, Bailey, J, Epping, PH, et al. (1985). Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost*, 54, 475–9.
- Batty, P., & Smith, J. G. (2010). Haemostasis. *Surgery (Oxford)*, 28(11), 530–535.
- Bell, S. F., Rayment, R., Collins, P. W., & Collis, R. E. (2010). The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 19(2), 218–223.
- Beyerle, A., Nolte, M. W., Solomon, C., Herzog, E., & Dickneite, G. (2014). Analysis of the safety and pharmacodynamics of human fibrinogen concentrate in animals.

- Toxicology and Applied Pharmacology*, 280(1), 70–77.
- Blome M, Isgro F, Kiessling A.H, et al. (2005). Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. *Thromb Haemost.*, 93, 1101–1107.
- Boas, W. W. V., & Oliveira, G. H. S. (2014). Monitorização da coagulação sanguínea perioperatória. *Revista Médica de Minas Gerais*, 24(Supl 3), S20–S29.
- Bolton-Maggs, P. H. B., Perry, D. J. et al. (2004). The rare coagulation disorders - Review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*, 10(5), 593–628.
- Broomhead, R. H., Mallett, S. V. (2016). Clinical aspects of coagulation and haemorrhage. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 17(2), 86–91.
- Bruton Lawrence L., John S. Lazo, K. L. P. (2007). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Uma ética para quantos?* (10 th ed. Vol. XXXIII).
- Carneiro, A. H., & Neutel, E. (2008). *Manual De Procedimentos* (No. 1ªed.Porto).
- Carvalho, FA, Connell, S, Miltenberger-Miltenyi, G, et al. (2010). Atomic force microscopy-based molecular recognition of a fibrinogen receptor on human erythrocytes. *ACS Nano*, 4, 4609–4020.
- Charbit, B., Mandelbrot, L., Samain, E., et al. (2007). The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(2), 266–273.
- Choudhuri, S., & Bolton-Maggs, P. H. B. (2011). Von Willebrand disorder. *Paediatrics and Child Health*, 21(8), 348–352.
- Ciavarella, D, Reed, RL, Counts, RB, et al. (1987). Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. . *Br J Haematol*, 67, 365–368.
- Collins, P. W., Solomon, C., Sutor, K., Crispin, D., Hochleitner, G., Rizoli, S. et al. (2014). Theoretical modelling of fibrinogen supplementation with therapeutic plasma, cryoprecipitate, or fibrinogen concentrate. *British Journal of Anaesthesia*, 113(4), 585–595.
- Costa-Filho, R., Hochleitner, G., Wendt, M., et al. (2016). Over 50 Years of Fibrinogen Concentrate. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(2), 109–114.
- Cothren, C. C., Moore, E. E., Hedegaard, H. B., & Meng, K. (2007). Epidemiology of

- urban trauma deaths: A comprehensive reassessment 10 years later. *World Journal of Surgery*, 31(7), 1507–1511.
- Cotton, B. A., Guy, J. S., Morris, J. A., & Abumrad, N. N. (2006). the Cellular, Metabolic, and Systemic Consequences of Aggressive Fluid Resuscitation Strategies. *Shock*, 26(2), 115–121.
- CSL Behring, Germany, (2014). Company Core Data Sheet – Ccbs (Eds/Core/English) Haemocomplettan ® P 1G/2G. Rev_2222 – MAY - 2014 /4.2 Correction blank.
- Curry, N., Rourke, C., Davenport, R., Beer, S., Pankhurst, L., Deary A., et al. (2015). Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: A randomised controlled feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*, 115(1), 76–83.
- Curry, N. S., et al. (2012). Transfusion strategies for traumatic coagulopathy. *Blood Reviews*, 26(5), 223–232.
- Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, J. L. (2011). *Bleeding and thrombosis. Harrison's principles of internal medicine. Chapter 58, volume 1* (18th ed). New York: McGraw Hill.
- Danés, A. F., Cuenca, L. G., Bueno, S. R., et al. (2008). Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sanguinis*, 94(3), 221–226.
- Dempfle, CE, Kalsch, T, Elmas, E, et al. (2008). Impact of fibrinogen concentration in severely ill patients on mechanical properties of whole blood clots. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 19, 765–770.
- Dhall, TZ, Shah, GA, Ferguson, IA, Dhall, D. (1983). Fibrin network structure: modification by platelets. *Thromb Haemost*, 49, 42–46.
- Dickneite, G, Pragst, I, Joch, C, Bergman, G. (2009). Animal model and clinical evidence indicating low thrombogenic potential of fibrinogen concentrate (Haemocomplettan P). *Blood Coagul Fibrinolysis*, 20, 535–540.
- Duguid, J., O'Shaughnessy, D. F., Atterbury, C., Maggs, P. B., et al. (2004). Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British Journal of Haematology*, 126(1), 11–28.
- Dutton, R. P. (2015). Management of traumatic haemorrhage-the US perspective. *Anaesthesia*, 70 (suppl 1), 108–127.

- Erber, W. N. and D. J. P. (2006). Plasma and plasma products in the treatment of massive haemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 19(1), 97–112.
- Ernst, E, Resch, K. (1995). Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. *Eur Heart J*, 16 Suppl A, 47–52.
- Fernández-Hinojosa, E., Murillo-Cabezas, F., Puppo-Moreno, A., & Leal-Noval, S. R. (2012). Alternativas terapéuticas de la hemorragia masiva. *Medicina Intensiva*, 36(7), 496–503.
- Fries, D., Krismer, A., Klingler, A., et al. (2005). Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: A porcine model. *British Journal of Anaesthesia*, 95(2 PAPER), 172–177.
- Gaarder, C., Naess, P. A., & Frischknecht C., et al. (2008). Scandinavian Guidelines-”The massively bleeding patient”. *Guidelines Scandinavian Journal of Surgery*, 97, 15–36.
- Gaffney, PJ, Wong, M. (1992). Collaborative study of a proposed international standard for plasma fibrinogen measurement. *Thromb Haemost*, 68, 428–32.
- Galanakis, I., Vasdev, N., & Soomro, N. (2011). A review of current hemostatic agents and tissue sealants used in laparoscopic partial nephrectomy. *Reviews in Urology*, 13(3), 131–138.
- Ganter, M. T., & Hofer, C. K. (2008). Coagulation monitoring: Current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesthesia and Analgesia*, 106(5), 1366–1375.
- George, F. H. M. (2017). Abordagem da Transfusão Maciça no Adulto - Norma nº 011/2013 da DGS (Direção Geral de Saúde) de 30/07/2013 e atualizada a 18/07/2017. *Norma Da Direção - Geral Da Saúde*, 1(1), 9.
- Gielen, C., Dekkers, O., Stijnen, et al. (2014). The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 18(3), 292–299.
- Gonzalez, E. et al. (2016). Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg*, 263(6), 1051–1059.
- Görlinger, K. (2006). Coagulation management during liver transplantation. *Hämostaseologie*, 26, S64–S76.
- Gozal, Y. et al. (2014). Point-of-care testing in the acute management of mild traumatic

- brain injury: Identifying the coagulopathic patient. *Neurocritical Care*.
- Grant, A., Zucker, B., & Egan, J. (1980). Correlation between fibrinogen binding to human platelets and platelet aggregability. *Blood*, 55(5), 841–7.
- Graziano, F., Maugeri, R., Luigi, B., Carlo, G., & Iacopino, D. G. (2016). The reconstructive role of TachoSil® in neurosurgery. *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*, 6, 51–54.
- Grimm, C., Polterauer, S., Helmy, S., Cibula, D., Zikan, M., Reinthaller, A., & Tempfer, C. (2014). A collagen-fibrin patch (Tachosil®) for the prevention of symptomatic lymphoceles after pelvic lymphadenectomy in women with gynecologic malignancies: a randomized clinical trial. *BMC Cancer*, 14(1), 635.
- Haas, T., Fries, D., Velik-Salchner, C., et al. (2008). Fibrinogen in craniostomy surgery. *Anesthesia and Analgesia*, 106(3), 725–731.
- Haas, T., Fries, D., Velik-Salchner, C., et al. (2008). The in vitro effects of fibrinogen concentrate, factor XIII and fresh frozen plasma on impaired clot formation after 60% dilution. *Anesthesia and Analgesia*, 106(5), 1360–1365.
- Hagemo, J. S., Christiaans, S. C., Stanworth, S. J., Brohi, K., Johansson, P. I., Goslings, J. C., et al. (2015). Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study. *Critical Care*, 19(1), 97.
- Hagemo, J. S., Stanworth, S., Juffermans, N. P., Brohi, K., Cohen, M., Johansson, P. et al. (2014). Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study. *Critical Care*, 18(2), R52.
- Hanke, A., Maschler, S., Schöchl, H., et al. (2011). In vitro impairment of whole blood coagulation and platelet function by hypertonic saline hydroxyethyl starch. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 19(1), 12.
- Hansen, A. T., Andreasen, B. H., Salvig, J. D., & Hvas, A.-M. (2011). Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 71(2), 173–6.
- Hardy, J.F., de Moerloose, P., & Samama, C. M. (2004). Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Canadian Journal of Anaesthesia/Journal Canadien D'anesthésie*, 51(4), 292–310.

- Harr, J. N., Moore, E. E., Ghasabyan, A., et al. (2013). Functional Fibrinogen Assay Indicates That Fibrinogen is Critical in Correcting Abnormal Clot Strength Following Trauma. *Shock*, 39(1), 45–49.
- Hayakawa, M., Maekawa, K., Kushimoto, S., Kato, H., Sasaki, J., Ogura, H., et al. (2016). High D-dimer levels predict a poor outcome in patients with severe trauma, even with high fibrinogen levels on arrival: a multicenter retrospective study. *Shock*, 45(3), 308–314.
- Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, S. A. (2015). Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost.*, 41, 35–42.
- Ho, A. M. H., Karmakar, M. K., & Dion, P. W. (2005). Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *American Journal of Surgery*, 190(3), 479–484. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.03.034>
- Hoboken, NJ: Octapharma, U. I. (2017). Fibryna (fibrinogen concentrate) FDA injection package insert. *FDA Publishers*.
- Hoffman, M., & Monroe, D. M. (2007). Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21(1), 1–11.
- Holcomb, J. B., & Gumbert, S. (2013). Potential value of protocols in substantially bleeding trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol*, 26(2), 215–220.
- Hsu, Y. M., Haas, T., & Cushing, M. (2016). Massive transfusion protocols: current best practice-review. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*, Volume 4, 15–27.
- Hunt, H., Stanworth, S., Curry, N., Woolley, T., Cooper, C., Ukoumunne, O., et al. (2015). Thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) for trauma-induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD010438.
- Inaba, K., Karamanos, E., Lustenberger, T., Schöchl, H., Shulman, I., Nelson, J., Demetriades, D. (2013). Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *Journal of the American College of Surgeons*, 216(2), 290–297.
- Innerhofer, P., Fries, D., Mittermayr, M., Innerhofer, N., von Langen, D., Hell, T., Oswald, E. (2017). Reversal of trauma-induced coagulopathy using first-line

- coagulation factor concentrates or fresh frozen plasma (RETIC): A single-centre, parallel-group, open-label, randomised trial. *The Lancet Haematology*, 4(June), 258–271.
- Innerhofer, P., & Kienast, J. (2010). Principles of perioperative coagulopathy. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 4(1), 1–14.
- Innerhofer, P., Westermann, I., Tauber, H., Breitkopf, R., Fries, D., Kastenberger, T., et al. (2013). The exclusive use of coagulation factor concentrates enables reversal of coagulopathy and decreases transfusion rates in patients with major blunt trauma. *Injury*, 44(2), 209–216.
- J. C. Rau, L. M. Beaulieu, J. A. Huntington, and F. C. C. (2007). Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5(Suppl 1), 102–115.
- Jerold. H. Levy, Szlam, F., Tanaka, K. A., & Sniecinski, R. M. (2012). Fibrinogen and hemostasis: A primary hemostatic target for the management of acquired bleeding—review article. *Anesthesia and Analgesia*, 114(2), 261–274.
- Jobling, L., & Eyre, L. (2013). Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 14(2), 51–53.
- Karlsson, M, Ternstrom, L, Hyllner, M, et al. (2009). Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. *Thromb Haemost*, 102, 137–44.
- Kaspereit, F, Doerr, B, Dickneite, G. (2004). The effect of fibrinogen concentrate administration on coagulation abnormalities in a rat sepsis model. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 15, 39–43.
- Kate Burbury. (2013). Haemostatic challenges in the cancer patient: Focus on the perioperative period. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 27(4), 493–511.
- Kawasaki, S., Origasa, H., Tetens, V., & Kobayashi, M. (2017). Comparison of TachoSil and TachoComb in patients undergoing liver resection—a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 402(4), 591–598.
- Khan, S., Davenport, R., Raza, I., Glasgow, S., De'Ath, H. D., Johansson, P. I., et al. (2015). Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive*

- Care Medicine*, 41(2), 239–247.
- Kirchner, C., Dirkmann, D., Treckmann, J. W., et al. (2014). Coagulation management with factor concentrates in liver transplantation: A single-center experience. *Transfusion*, 54(1), 2760–2768.
- Klaus Gorlinger, Daniel Dirkmann, Alexander A. Hanke, et al. (2011). First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery A Retrospective, Single-center Cohort Study. *Anesthesiology*, 115(6), 1179–1191.
- Kozek-Langenecker, S. A. et al. (2010). Perioperative coagulation monitoring. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 24(1), 27–40.
- Kozek-Langenecker, S. A. et al. (2017). Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 34, 332–395.
- Kozek-Langenecker, S. A., Afshari, A., Albaladejo, P., Santullano, C. A. et al. (2013). Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*, 30(6), 270–382.
- Kozek-Langenecker, S. A., Afshari, A., Albaladejo, P., Santullano, C. A., Robertis, E., Filipescu, D. C., Wyffels, P. et al. (2017). *Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. European Journal of Anaesthesiology* (Vol. 34), 332-395
- Kreuz, W, Meili, E, Peter-Salonen, K, et al. (2005). Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci*, 32, 247–53.
- Kreuz, W, Meili, E, Peter-Salonen, K, et al. (2005). Pharmacokinetic properties of a pasteurised fibrinogen concentrate. *Transfus Apher Sci*, 32, 239–46.
- Lang, T., Bauters, A., Braun, S. L., et al.(2005). Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 16(4), 301–310.
- Lang, T., Johanning, K., Metzler, H., Piepenbrock, S., Solomon, C., Rahe-Meyer et al. (2009). The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesthesia and Analgesia*, 108(3), 751–758.
- Lasne, D., Jude, B., & Susen, S. (2006). From normal to pathological hemostasis.

- Canadian Journal of Anaesthesia/Journal Canadien D'anesthésie*, 53(6 Suppl), S2–S11.
- Laurens, N., Koolwijk, P., & de Maat, M. P. (2006). Fibrin structure and wound healing. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 4(5), 932–939.
- Leal-Novala, S. R., et al. (2013). Documento Sevilla de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Medicina Intensiva*, 37(4), 259–283.
- Lefkowitz, J. B. (2008). *An Algorithmic Approach to Hemostasis Testing. Chapter 1 - Coagulation Pathway and Physiology*, 3-12
- Levy, J. H., Szlam, F., Wolberg, A. S., & Winkler, A. (2014). Clinical use of the activated partial thromboplastin time and prothrombin time for screening: A review of the literature and current guidelines for testing. *Clinics in Laboratory Medicine*, 34(3), 453–477.
- Levy, J. H., Welsby, I., & Goodnough, L. T. (2014). Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: A review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*, 54(5), 1389–1405.
- Lin, D. M., Murphy, L. S., & Tran, M. H. (2013). Use of prothrombin complex concentrates and fibrinogen concentrates in the perioperative setting: A systematic review. *Transfusion Medicine Reviews*, 27(2), 91–104.
- López, J. A., & Chen, J. (2009). Pathophysiology of venous thrombosis. *Thrombosis Research*, 123 (Suppl. 4), S30–S34.
- Lorenzo, C., Calatzis, A., Welsch, U., & Heindl, B. (2006). Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesthesia and Analgesia*, 102(4), 1194–1200.
- Lorusso, R., De Cicco, G., Vizzardi, E., & Gelsomino, S. (2011). Human fibrinogen/thrombin-coated collagen patch to control intraoperative severe pulmonary hemorrhage and air leakage after correction of a ruptured thoracic aortic aneurysm. *Annals of Thoracic Surgery*, 91(3), 917–919.
- Lowe, G. D., Rumley, A., & Mackie, I. J. (2004). Plasma fibrinogen - Review Article. *Ann Clin Biochem*, 41, 430–440.
- Lowe, G. D. O., Rumley, A., Tunstall-Pedoe, H., et al. (1997). Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers: the Third Glasgow MONICA

- Survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. *British Journal of Haematology*, 97(4), 775–784.
- M., K. (2016). Triad of death: the importance of temperature monitoring in trauma patients. *Emerg Nurse*, 24(5), 19–23.
- M. Mutschler, T. Paffrath, C. Wolfl, C. Probst, U. Nienaber, I.B. Schipper d, B. B. a et al. (2014). The ATLS1 classification of hypovolaemic shock: A well established teaching tool on the edge? *Int. J. Care Injured*, 45, S35–S38.
- Manco-Johnson, M. J., Dimichele, D., Castaman, G., et al. (2009). Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(12), 2064–2069.
- Marburg, Germany: CSL Behring, G. (2016). RiaSTAP (fibrinogen concentrate) FDA package insert. *FDA Publishers*, 2–4.
- Marguerie, G. A., Edgington, T. S., & Plow, E. F. (1980). Interaction of fibrinogen with its platelet receptor as part of a multistep reaction in ADP-induced platelet aggregation. *Journal of Biological Chemistry*, 255(1), 154–161.
- Marta, G. M., Facciolo, F., Ladegaard, L., Dienemann, H., Csekeo, A., Rea, F., ... Klepetko, W. (2010). Efficacy and safety of TachoSil versus standard treatment of air leakage after pulmonary lobectomy. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 38(6), 683–689.
- McDonald, V., & Austin, S. K. (2017). Inherited bleeding disorders. *Medicine*, 45(4), 229–232.
- McDonald, V., & Scully, M. (2008). Disorders of haemostasis and thrombosis. *Medicine*, 37(3), 149–154.
- McGillicuddy, E. A., et al. (2013). Bleeding diatheses and preoperative screening. *Journal of Surgical Education*, 70(3), 423–431.
- Meyer, M. A. S., Ostrowski, S. R., Sorensen, A. M., Meyer, A. S. P., Holcomb, J. B., Wade, C. E., et al. (2015). Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *Journal of Surgical Research*, 194(2), 581–590.
- Miesbach, W., Schenk, J., Alesci, S., & Lindhoff-Last, E. (2010). Comparison of the fibrinogen Clauss assay and the fibrinogen PT derived method in patients with dysfibrinogenemia. *Thrombosis Research*, 126(6), e428–e433.
- Mitra B, O'Reilly G, Collecutt M, et al. (2012). Prospective comparison of point-of-care

- international normalised ratio measurement versus plasma international normalised ratio for acute traumatic coagulopathy. *Emerg Med Australas*, 24, 363–368.
- Mittermayr, M., Streif, W., Haas, T., et al. (2007). Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: The role of fibrinogen administration. *Anesthesia and Analgesia*, 105(4), 905–917.
- Mortier, E., Ongenae, M., De Baerdemaeker, L., et al. (1997). In vitro evaluation of the effect of profound haemodilution with hydroxyethyl starch 6%, modified fluid gelatin 4% and dextran 40 10% on coagulation profile measured by thromboelastography. *Anaesthesia*, 52(11), 1061–1064.
- Mosesson, MW, Siebenlist, KR, Meh, D. (2001). The structure and biological features of fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*, 936, 11–30.
- Mosesson, M. W. (2005). Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(8), 1894–1904.
- Narick, C, Triulzi, DJ, Yazer, M. (2012). Transfusion-associated circulatory overload after plasma transfusion. *Transfusion*, 52, 160–5.
- Nascetti, S., Elosua, R., Pena, A., et al.(2001). Variables associated with fibrinogen in a population-based study: Interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. *European Journal of Epidemiology*. 17:953-958
- Nascimento, B., Callum, J., Tien, H., Peng, H., Rizoli, S., Karanicolas, P., et al. (2016). Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*, 117(6), 775–782.
- Nascimento, B., Goodnough, L. T., & Levy, J. H. (2014). Cryoprecipitate therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 113(6), 922–934.
- Neil Harris, M. (2012). The International Normalized Ratio : How well do we understand this measurement ? *National Academy of Clinical Biochemistry*, 10–13.
- Noval-Padillo, J. A., Len-Justel, A., Mellado-Miras, P., et al. (2010). Introduction of fibrinogen in the treatment of hemostatic disorders during orthotopic liver transplantation: Implications in the use of allogenic blood. *Transplantation Proceedings*, 42(8), 2973–2974.
- O'Connor, S. D., Taylor, A. J., Williams, E. C., & Winter, T. C. (2009). Coagulation concepts update. *American Journal of Roentgenology*, 193(6), 1656–1664.
- Palareti G., Maccaferri M., C. Manotti, A. Tripoli, V. Chantarangkul, F. Rodeghiero, M.

- Ruggeri, and P. M. M. (1991). Fibrinogen Assays : a Collaborative Study of Six Different Methods, 37(5), 714–719.
- Rahe-Meyer, N., Hanke, A., Schmidt, D. S., et al. (2013). Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145 (3 Suppl.), S178–S185.
- Rahe-Meyer, N., Levy, J. H., Mazer, C. D., Schramko, A., Klein, A. A., Brat, R., et al. (2016). Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): A double-blind phase III study of haemostatic therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 117(1), 41–51.
- Rahe-meyer, N., Ph, D., Solomon, C., Hanke, A., et al. (2013). Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology*, 118, 40–50.
- Rahe-Meyer, N., Pichlmaier, M., Haverich, A., et al. (2009). Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: A pilot study. *British Journal of Anaesthesia*, 102(6), 785–792.
- Rahe-Meyer, N., Solomon, C., Winterhalter, M., Piepenbrock, S., Tanaka, K., Haverich, A., & Pichlmaier, M. (2009). Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 138(3), 694–702.
- Ramos-Peñafiel, C. O., Balderas-Delgado, C., & Cabrera-García, Á. (2016). Surgery and transfusion. *Revista Médica Del Hospital General de México*, 79(2), 98–106.
- Ranucci, M., Baryshnikova, E., Crapelli, G. B., Rahe-Meyer, N., Menicanti, L., Frigiola, A., et al. (2015). Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial Of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *Journal of the American Heart Association*, 4(6), 1–10.
- Ranucci, M., Baryshnikova, E., (2016). Fibrinogen supplementation after cardiac surgery: Insights from the Zero-Plasma trial (ZEPLAST). *British Journal of Anaesthesia*, 116(5), 618–623.
- Ranucci, M., & Solomon, C. (2012). Supplementation of fibrinogen in acquired bleeding disorders: Experience, evidence, guidelines, and licences. *British Journal of Anaesthesia*, 109(2), 135–137.

- Reinhart, W. H. (2003). Fibrinogen-marker or mediator of vascular disease? *Vascular Medicine*, 8(3), 211–216.
- René Caquet, Prof. honorário da U. de P. (2004). *Guia prático de Análises Clínicas*. (C. editores de R. Caquet, Ed.).
- Rezende, S. M. (2010). Distúrbios da hemostasia : doenças hemorrágicas. *Rev. Med. Minas Gerais*, 20(4), 534–553.
- Robertis E, Longrois. D. (2016). To streamline the guideline challenge: The European Society of Anaesthesiology policy on guidelines development. *Eur J Anaesthesiol*, 33, 794–799.
- Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, E., et al. (2016). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*, 20(1), 100.
- Rourke, C., Curry, N., Khan, S., Taylor, R., Raza, I., Davenport, R., Brohi, K. (2012). Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 10(7), 1342–1351.
- Santos, José Sebastião, Kemp R. (2011). Fundamentos básicos para a cirurgia e cuidados perioperatórios - Basics elements for the surgery and perioperative care. *Medicina*, 44(1), 2–17.
- Sanjeev Palta., Saroa, R., & Palta, A. (2014). Overview of the coagulation system- review article. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 515–523.
- Schlimp, C. J., Ponschab, M., Voelckel, W., Treichl, B., Maegele, M., & Schöchl, H. (2016). Fibrinogen levels in trauma patients during the first seven days after fibrinogen concentrate therapy: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 24(1), 29.
- Schlimp, C. J., Voelckel, W., Inaba, K., et al. (2013). Impact of fibrinogen concentrate alone or with prothrombin complex concentrate (+/- fresh frozen plasma) on plasma fibrinogen level and fibrin-based clot strength (FIBTEM) in major trauma: a retrospective study. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 21, 74.
- Schöchl, H, Schlimp, CJ, Voelckel, W. (2013). Potential value of pharmacological protocols in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol*, 26, 221–9.

- Schöchl, H., Maegele, M., & Voelckel, W. (2016). Fixed ratio versus goal-directed therapy in trauma. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 29(2), 234–244.
- Schöchl, H., Nienaber, U., Hofer, G., Voelckel, W., Jambor, C., Scharbert, G., et al. (2010). Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care*, 14(2), R55.
- Schöchl, H., Nienaber, U., Maegele, M., et al. (2011). Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Critical Care*, 15(2), R83.
- Schöchl, H., Voelckel, W., & Schlimp, C. J. (2015). Management of traumatic haemorrhage-the European perspective. *Anaesthesia*, 70(suppl 1), 102–107.
- Smith S. A., (2009). The cell-based model of coagulation: State-Of-The-Art Review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(1), 3–10.
- Sniecinski, R. M., & Levy, J. H. (2011). Bleeding and management of coagulopathy- Perioperative Management. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 142(3), 662–667.
- Solomon, C., Baryshnikova, E., Schlimp, C. J., et al. (2013). Fibtem plus provides an improved thromboelastometry test for measurement of fibrin-based clot quality in cardiac surgery patients. *Anesthesia and Analgesia*, 117(5), 1054–1062.
- Solomon, C., Baryshnikova, E., Tripodi, A., et al. (2014). Fibrinogen measurement in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Analysis of repeatability and agreement of Clauss method within and between six different laboratories. *Thrombosis and Haemostasis*, 112(1), 109–117.
- Solomon, C., Gröner, A., Ye, J., & Pendrak, I. (2015). Safety of fibrinogen concentrate: Analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thrombosis and Haemostasis*, 113(4), 759–771.
- Solomon, C., Pichlmaier, U., Schoechl, H., et al. (2010). Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 104(5), 555–562.
- Solomon, C., Sørensen, B., Hochleitner, G., et al. (2012). Comparison of whole blood fibrin-based clot tests in thrombelastography and thromboelastometry. *Anesthesia and Analgesia*, 114(4), 721–730.
- Solomon, C., & Wendt, M. (2014). The Factor in the License: In Reference to “Use of

- Prothrombin Complex Concentrates and Fibrinogen Concentrates in the Perioperative Setting: A Systematic Review.” *Transfusion Medicine Reviews*, 28(1), 31–32.
- Sorensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen. C. (2012). Fibrinogen as a hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost.*, 38, 268–273.
- Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, et al. (2013). Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care*, 17(2), R76.
- Spahn, D. R., Cerny, V., Coats, T. J., et al. (2007). Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care*, 11(1), R17.
- Stainsby D, MacLennan S, Thomas D et al. (2006). Guidelines on the management of massive blood loss. *British Journal of Haematology.*, 135(5), 634–641.
- Stanworth, S. J. (2007). The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 179–86.
- Stensballe J, Ostrowski SR, J. P. (2014). Viscoelastic guidance of resuscitation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 27(2), 212–218.
- Stinger, H. K., Spinella, P. C., Perkins, J. G., et al. (2008). The Ratio of Fibrinogen to Red Cells Transfused Affects Survival in Casualties Receiving Massive Transfusions at an Army Combat Support Hospital. *The Journal of Trauma*, 64 (Supplement), S79–S85.
- Stout, RW, Crawford, V. (1991). Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet*, 338, 9–13.
- Theusinger, O. M., Baulig, W., Seifert, B., Emmert, M. Y., Spahn, D. R., & Asmis, L. M. (2011). Relative concentrations of haemostatic factors and cytokines in solvent/detergent-treated and fresh-frozen plasma. *British Journal of Anaesthesia*, 106(4), 505–511.
- Theusinger, O. M., Baulig, W., Seifert, B., et al. (2015). Changes in coagulation in standard laboratory tests and ROTEM in trauma patients between on-scene and arrival in the emergency department. *Anesthesia and Analgesia*, 120(3), 627–635.
- Thompson, GH, Florentino-Pineda, I, Armstrong, DG, Poe-Kochert, C. (2007).

- Fibrinogen levels following Amicar in surgery for idiopathic scoliosis. *Spine*, 32, 368–372.
- Tracy, R. P., Arnold, A. M., Ettinger, W., et al. (1999). The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly: results from the cardiovascular health study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 19(1079–5642 (Print)), 1776–1783.
- Tripodi, A., Caldwell, S. H., Hoffman, M., Trotter, J. F., & Sanyal, A. J. (2007). Review article: The prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 26(2), 141–148.
- Ugarova, TP, Yakubenko, V. (2001). Recognition of fibrinogen by leukocyte integrins. *Ann N Y Acad Sci*, 936, 368–385.
- Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W. M., Levi, M., & Reitsma, P. H. (2013). New Fundamentals in Hemostasis. *Physiological Reviews*, 93(1), 327–358.
- Wagner, C. L., Mascelli, M. A., Neblock, D. S. et al. (1996). Analysis of GPIIb/IIIa receptor number by quantification of 7E3 binding to human platelets. *Blood*, 88(3), 907–914.
- Walter F. Boron, E. L. B. (2015). Fisiologia Médica. In *Fisiologia Médica* (pp. 593–609).
- Weber, CF, Görlinger, K, Meininger, D, et al. (2012). Point-of-Care Testing A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology*, 117(3), 531–547.
- Weinstock, N., & Ntefidou, M. (2006). SSC International Collaborative Study to establish the first high fibrinogen plasma reference material for use with different fibrinogen assay techniques. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(8), 1825–1827.
- Wikkelsø, A. J., Edwards, H. M., Afshari, A., Stensballe, J., Langhoff-Roos, J., Albrechtsen, C., et al. (2015). Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: Randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, 114(4), 623–633.
- Wise, R. P., et al. (2007). Thrombocytopenia: Case definition and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 25(31), 5717–5724.
- Yang, L., Stanworth, S., & Baglin, T. (2012). Cryoprecipitate: An outmoded treatment? *Transfusion Medicine*, 22(5), 315–320.
- Yen-Michael S-Hsu., Thorsten Haas, Melissa M Cushing M. (2016). Massive transfusion

protocols: current best practice-review. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine, Volume 4*, 15–27.

Anexos

ANEXO I – Classificação dos fatores da Coagulação;

ANEXO II – Resposta Integrada para a hemorragia;

ANEXO III – Manual de Procedimentos – Curso de Evidência na Emergência 2008 – 1ª edição Porto. Editado por: António H. Carneiro e Elisabeth Neutel;

ANEXO IV – Algoritmo Clínico de Hemorragia Peri-Operatória, baseado em evidência científica publicada – Hemorragia Peri-Operatória, efectuado por uma de Equipa de Médicos – Coordenação Grupo Share Network;

ANEXO V – Algoritmo Clínico de Trauma, baseado em evidência científica publicada - Hemorragia Peri-Operatória, efectuado por uma de Equipa de Médicos – Coordenação Grupo Share Network;

ANEXO VI – Algoritmo Clínico de Hemorragia Pós-Parto, baseado em evidência científica publicada - Hemorragia Peri-Operatória, efectuado por uma de Equipa de Médicos – Coordenação Grupo Share Network;

ANEXO VII – Os algoritmos clínicos de Transfusão maciça – Pessoa com hemorragia maciça. Protocolo de Transfusão Maciça da Direção Geral de Saúde (DGS);

ANEXO VIII – Transfusão Maciça – Administração de componentes sanguíneos da Direção Geral de Saúde (DGS);

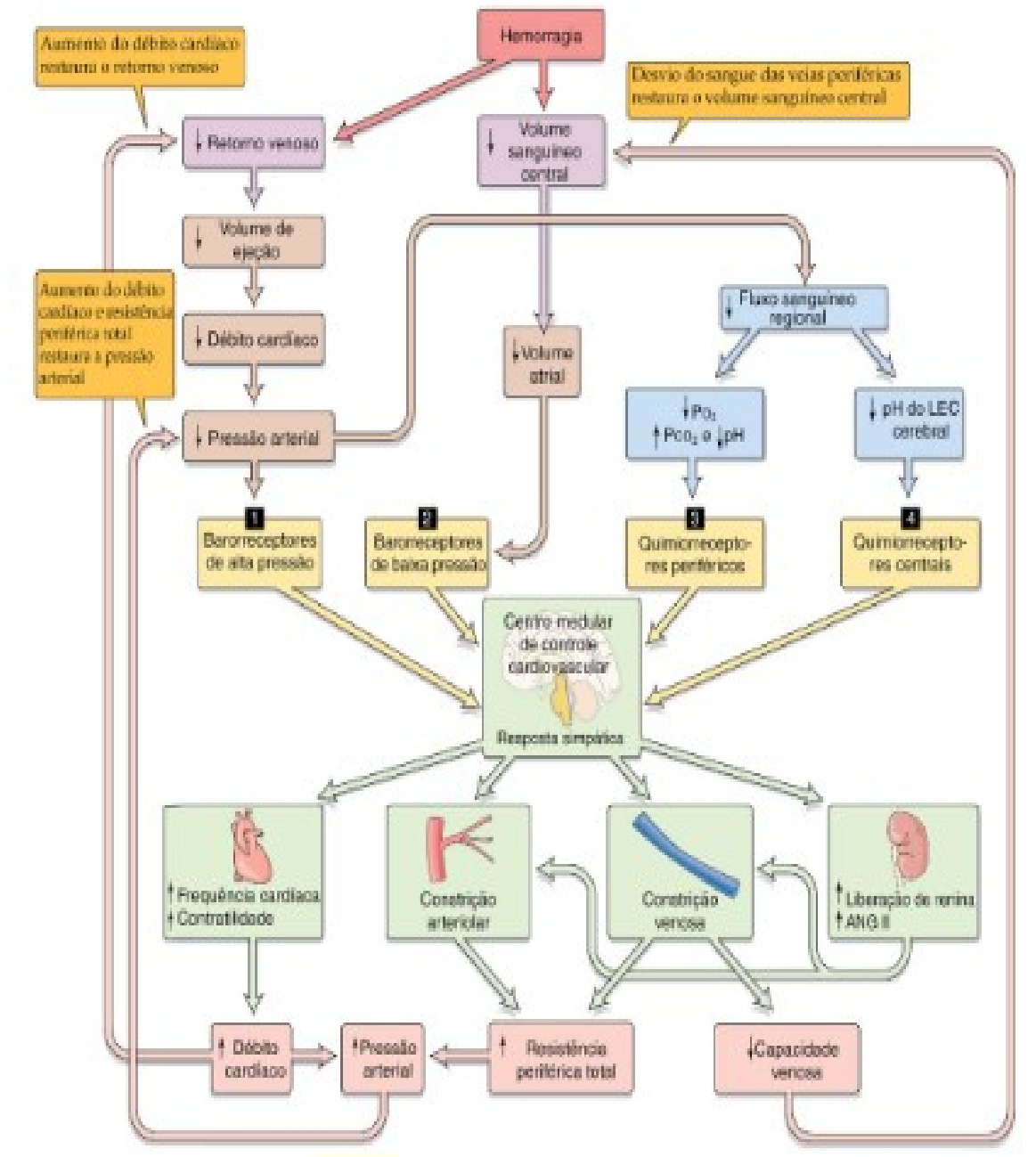
ANEXO IX – Algoritmo baseado em dados do ROTEM®- Tromboelastometria Rotacional da Direção Geral de Saúde (DGS).

Anexo I

Tabela 1 – Classificação dos fatores da Coagulação.

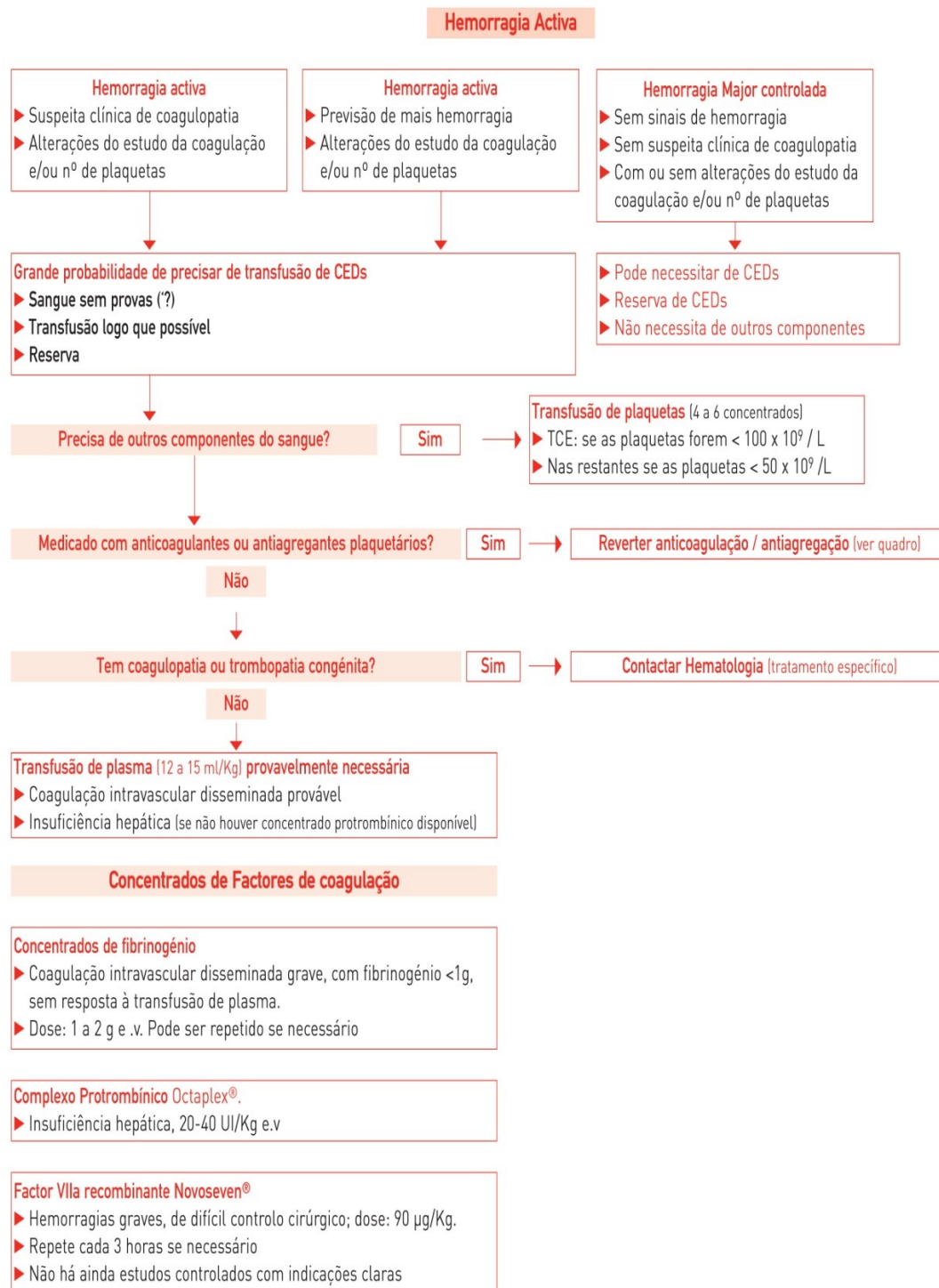
Fatores da Coagulação	Funções :
I (Fibrinogénio)	Formação do coágulo
II (Protrombina)	Ativação dos fatores I, V, VII, VIII, XI, XIII, Proteína C e plaquetas
III (Fator Tecidual)	Co-fator do fator VIIa
IV (Iões Cálcio)	Facilita a ligação dos fatores da coagulação aos fosfolípidos
V (Pro-acelerina-fator lábil)	Co-fator do complexo protrombinase - X
VII (Proconvertina-fator estável)	Ativa os fatores IX e X
Fatores da Coagulação :	Co-fator do complexo tenase-IX
IX (Fator Anti-hemofílico B-fator Christmas)	Ativa o fator X: Forma o complexo tenase com o fator VIII
X (Fator Stuart-Prower)	Complexo Protrombinase com o fator V: Ativa o fator II
XI (Precursor da tromboplastina plasmática)	Ativa o fator IX
XII (Fator de Hageman)	Ativa o fator XI, VII, e pré-caliceína
XIII (Fator estabilizante da fibrina)	Forma rede com a fibrina
XIV (Fator Fletcher)	Zimogénio serina protease
XV (HMWK – Fator Fitzgerald)	Co-fator
XVI (Fator de Von Willebrand)	Liga-se ao fator VIII, medeia a adesão plaquetária
XVII (Antitrombina III)	Inibe o fator IIa, Xa, e outras proteases
XVIII (Heparina – cofator II)	Inibe o fator Iia
XIX (Proteína C)	Inativa o fator Va e VIIa
XX (Proteína S)	Co-fator para a proteína C ativada

Anexo II



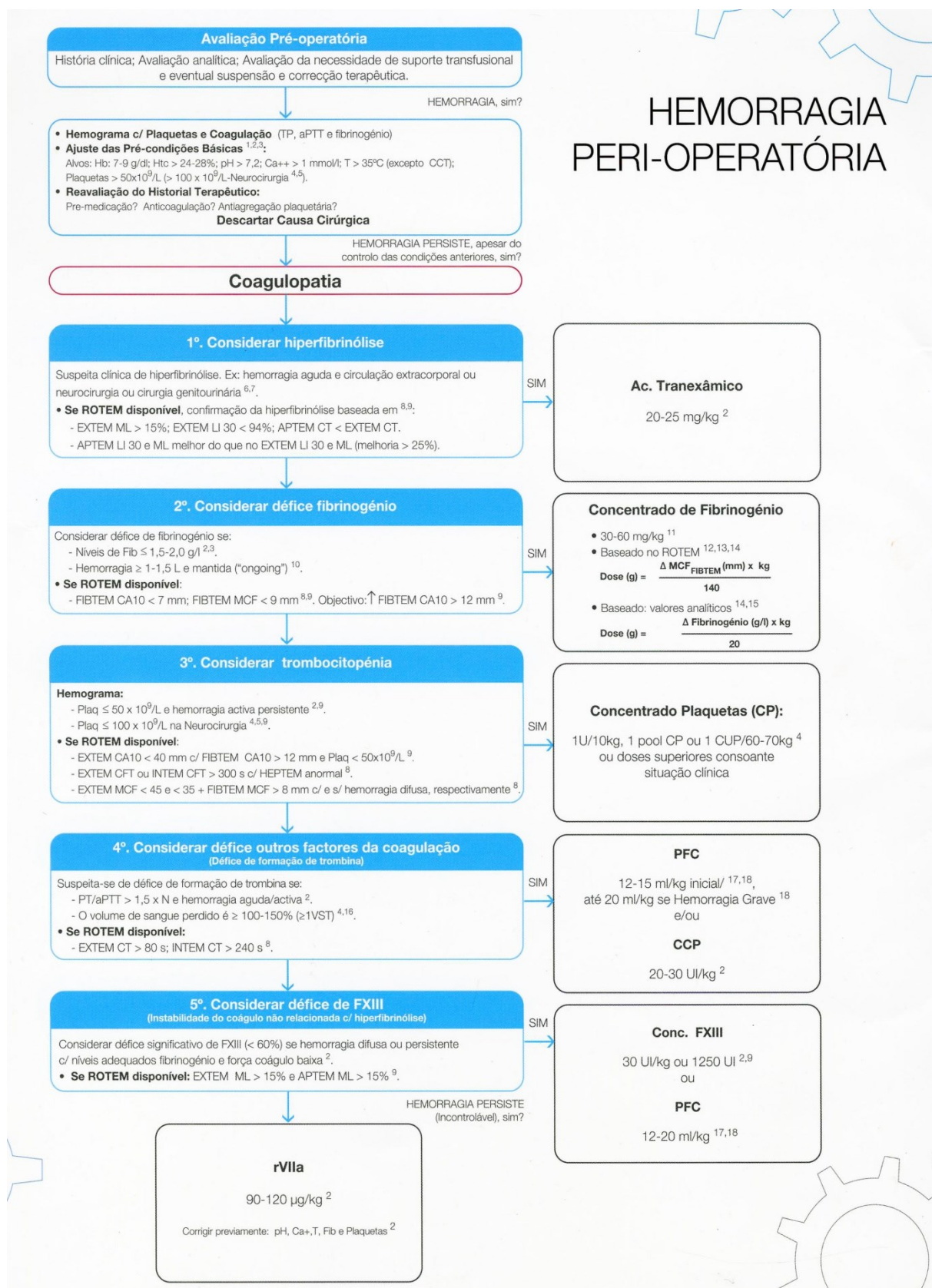
ANG – angiotensina; LEC – Líquido extracelular

Anexo III

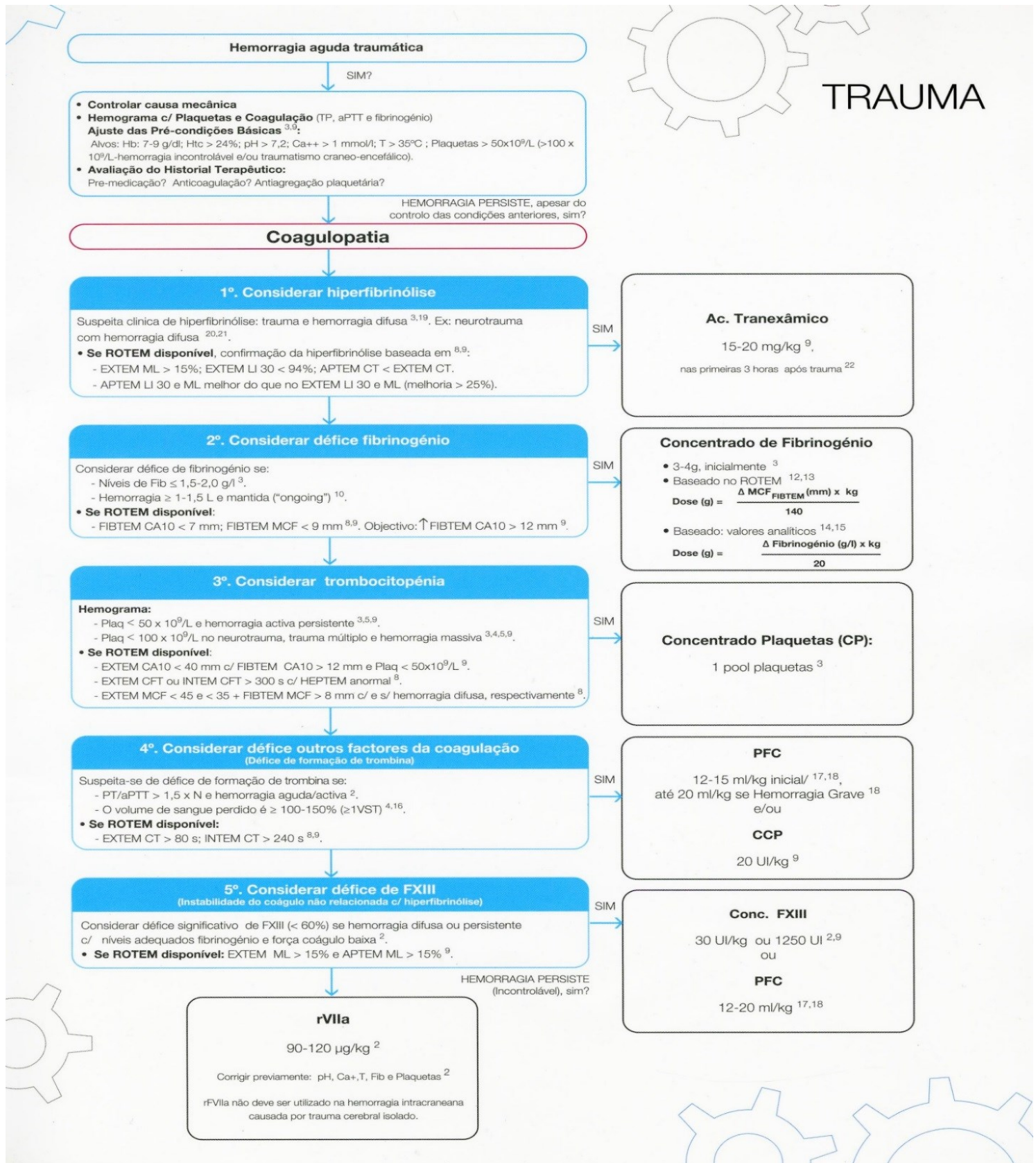


As regras de identificação dos doentes e dos componentes a transfundir devem ser escrupulosamente cumpridas para evitar erros de identificação, com elevado risco de mortalidade e morbilidade, em especial quando há multi-vítimas.

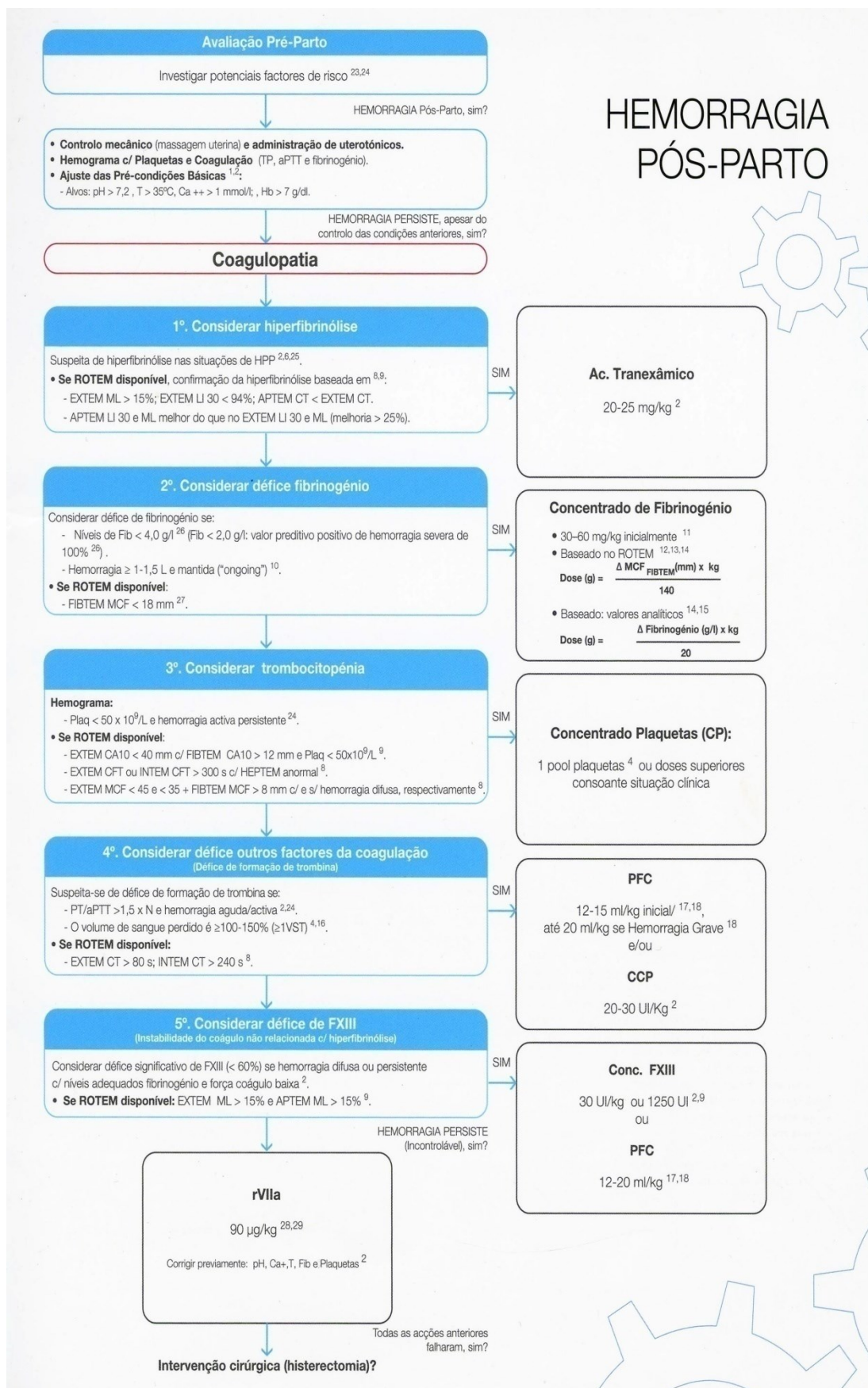
Anexo IV



Anexo V



Anexo VI

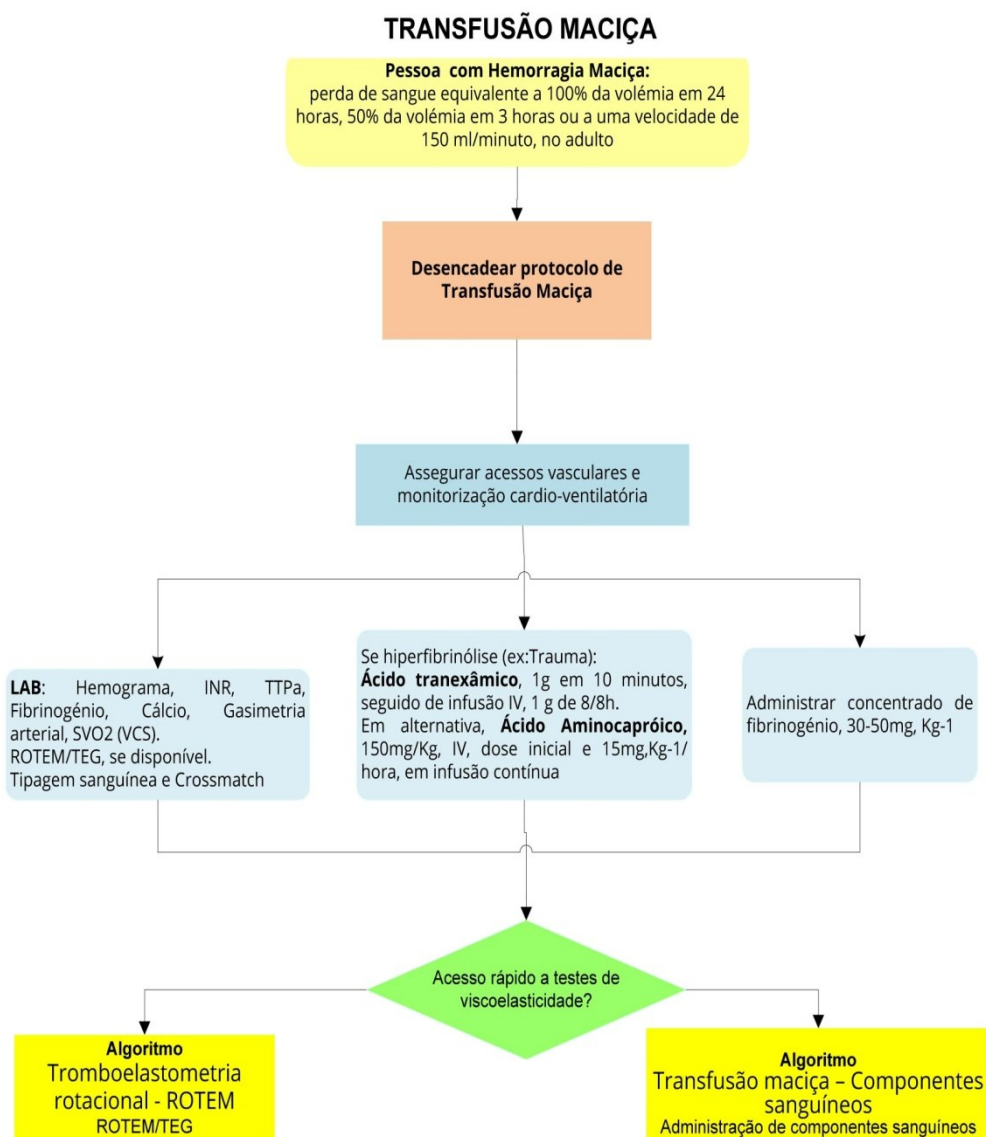


Anexo VII



Os algoritmos clínicos

Transfusão maciça – Pessoa com hemorragia maciça



Anexo VIII



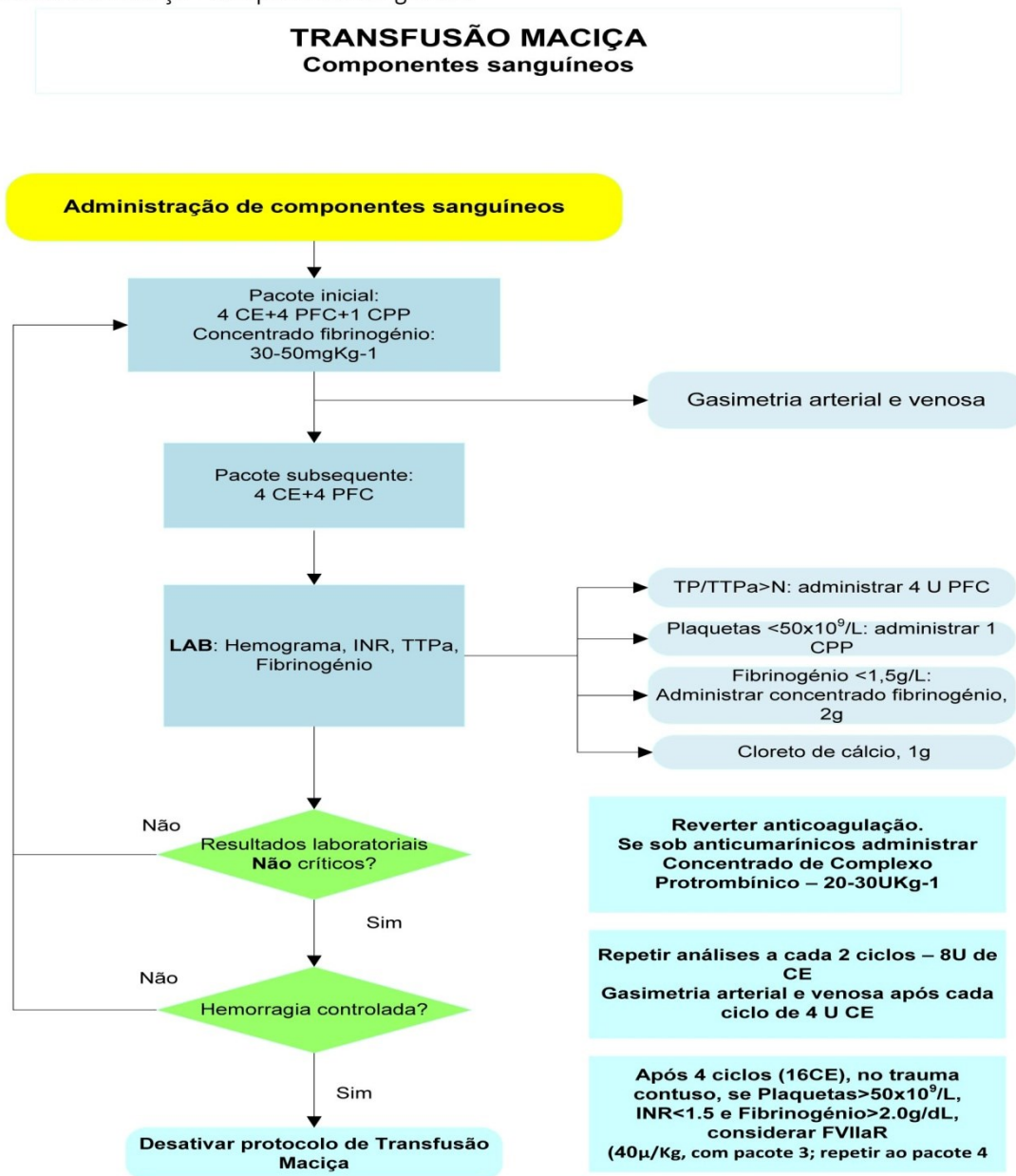
SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



Transfusão maciça – Componentes sanguíneos



Anexo IX



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



DGS desde
1899
Direção-Geral da Saúde



Tromboelastometria rotacional - ROTEM

TROMBOELASTOMETRIA ROTACIONAL - ROTEM

ROTEM (EXTEM, INTEM, FIBTEM, APTM)
CA10: Amplitude do Coágulo aos 10 minutos; CT: Tempo de Coagulação; ML: Lise Máxima

HIPERFIBRINÓLISE
EXTEM CT > APTM CT
EXTEM ML > 15%

Sem administração de antifibrinolítico previamente:
Ácido Tranexâmico 1g, IV, em 10 minutos.
Alternativa: **Ácido Aminocapróico**, 4-5g IV

DÉFICE DE FIBRINA
FIBTEM CA10 < 7mm
FIBTEM MCF < 9mm

Concentrado de fibrinogénio, 2-6g (em alternativa
Crioprecipitados ou Plasma Fresco Congelado)
Objectivo: FIBTEM CA10 10-12mm (repetir se necessário)

DÉFICE DE FACTORES
EXTEM CT > 80 seg.
INTEM > 240 seg.

Concentrado de complexo protrombínico, 20UKg⁻¹
(em alternativa Plasma Fresco Congelado)

DÉFICE DE PLAQUETAS
EXTEM CA < 40mm
(com FIBTEM CA10 > 12mm e
contagem plaquetar < 50000/μl)

Concentrados de Plaquetas
Até contagem plaquetar > 50000/μl
(Excepto em casos de trauma crane-encefálico, em que
a contagem plaquetar deve chegar aos 80-100000/μl)

COAGULOPATIA GRAVE
EXTEM CA10 < 30mm

Ácido Tranexâmico 1g, IV, em 10 minutos
Concentrado de fibrinogénio, 6-8g
C. de complexo protrombínico, 20-30UKg⁻¹
Concentrados de Plaquetas (contagem plaquetar > 50000/μl)

EFEITO DA HEPARINA
HEPTEM CT < INTEM CT

Protamina, 1000-2000U

INSTABILIDADE DO COÁGULO
EXTEM ML > 15%
e APTM ML > 15%

Fator XIII, 1250U

Em PESSOAS inconscientes ou sob terapêutica anti-agregante plaquetária, devem também executar-se os testes Multiplate (adenosinphosphate test [ADP], arachidonic acid test [ASPI], e thrombin receptor activating peptide-6 test [TRAP])

Valores normais: EXTEM/APTEM CT: 38-79 seg. EXTEM/APTEM CA10: 43-65mm; EXTE/APTEM ML < 15%; FIBTEM CA10: 7-23mm; INTEM CT: 100-240seg.